UNIVERSITÉ D'ALGER

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie d'Alger

ANNÉE 1942 — N° 2

Les Cancers de la Conjonctive et du Limbe

Etude Pronostique et Thérapeutique

(Utilité des Tests Histologiques)

TRAVAIL DE LA CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE

ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 9 Mars 1942

PAR

FOISSIN Jean

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

né le 22 Septembre 1912 à Birkadem (Alger)

MEMBRES DU JURY :

MM.	**TOULANT**, Professeur de Clinique Ophtalmologique...	Président
	COSTANTINI Professeur de Clinique Chirurgicale . .	Juges
	POROT, Professeur de Clinique Psychiâtrique	
	MONTPELLIER, Professeur d'Anatomie Pathologique .	

ALGER - CH. RIVEILL

UNIVERSITÉ D'ALGER

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie d'Alger

ANNÉE 1942 — N° 2

Les Cancers de la Conjonctive et du Limbe

Etude Pronostique et Thérapeutique

(Utilité des Tests Histologiques)

TRAVAIL DE LA CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE
ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement le 9 Mars 1942

PAR

FOISSIN Jean
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX
né le 22 Septembre 1912 à Birkadem (Alger)

MEMBRES DU JURY :

MM.	**TOULANT,** Professeur de Clinique Ophtalmologique...	Président
	COSTANTINI Professeur de Clinique Chirurgicale	Juges
	POROT, Professeur de Clinique Psychiâtrique	
	MONTPELLIER, Professeur d'Anatomie Pathologique.	

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidéle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542710_0018

LES CANCERS DE LA CONJONCTIVE ET DU LIMBE

Etude Pronostique et Thérapeutique

CENS. 7064

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. LEBON (O. ✻, ⚷, I. ⓘ).
Doyen honoraire	LEBLANC (✻, ⚷, I. ⓘ).
Assesseur	CABANES (✻, ⚷, I. ⓘ).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚷, I. ⓘ).
Histologie et Embryologie	BENOIT (I. ⓘ).
Clinique gynécologique	CABANES (✻, ⚷, I. ⓘ).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✻, ⚷, I. ⓘ).
Chimie biologique et médicale	ETTORI (A. ⓘ).
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ⓘ, ⚙, O. ✻).
Hygiène, hydrologie et climatologie	GIBERTON (✻, A. ⓘ).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ✻, ⚷, I. ⓘ).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. ✻, ⚷, I. ⓘ).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚷, I. ⓘ).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ⓘ).
Pharmacie	MUSSO (✻, I. ⓘ).
Clinique psychiâtrique	POROT (I. ⓘ).
Physique médicale	PORTES (✻, ⚷, I. ⓘ).
Clinique de maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (✻, ⚷, I. ⓘ).
Anatomie	DE RIBET (✻, ⚷, I. ⓘ).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (✻, ⚷).
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (✻, ⚷, I. ⓘ).
Clinique ophtalmologique	TOULANT (✻, ⚷, I. ⓘ).
Physiologie	TOURNADE (O. ✻, ⚷, I. ⓘ).
Médecine légale	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Bactériologie	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (✻, ⚷, I. ⓘ).
M. COURRIER (✻, ⚷, I. ⓘ).
M. GILLOT (I. ⓘ).
M. LEBLANC (✻, ⚷, I. ⓘ).
PINOY (✻, I. ⓘ).
WEBER (✻, ⚷, I. ⓘ).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HOUEL (✻, ⚷, I. ⓘ), agrégé pérennisé (Obstétrique).
M. FERRARI (✻, I. ⓘ). agrégé (Chirurgie)

AGREGES

Accouchements	MM. JAHIER.
Médecine	LACROIX (A. ⓘ).
	THIODET (⚷).
	N...
Histologie	KEHL.
Chirurgie	CURTILLET.
	GOINARD.
	SABADINI (A. ⓘ).
Anatomie pathologique	N...
Anatomie	N...
Chimie médicale	N...
Histoire naturelle pharmaceutique	ROQUES (A. ⓘ).
Physiologie	N...
Pharmacie	MONNET.

AGREGES LIBRES

Physiologie	MM. BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ⓘ).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX

A TOUS MES AMIS

A MES JUGES

Monsieur le Professeur MONTPELLIER

Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur le Professeur COSTANTINI

Professeur de Clinique Chirurgicale

Officier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur POROT

Professeur de Clinique Psychiâtrique

Je dédie cette thèse...

A MA MERE ET A MON PERE

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

INTRODUCTION

La question des tumeurs malignes de l'appareil oculaire a acquis au cours de ces dernières années une importance considérable. Ce sont des tumeurs fréquentes, atteignant un organe sensible au plus haut point, et dont l'extension, pour être moins rapide qu'au niveau de certains appareils, est cependant toujours inexorable, se traduisant le plus souvent par la perte de la vue, et parfois même par la généralisation foudroyante.

Aussi depuis plusieurs années déjà avions-nous été séduit par l'intérêt que présentait l'étude des néoplasies de l'appareil oculaire.

Au cours de notre séjour comme Préparateur au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Institut algérien de Cancérologie, situé dans la Clinique Chirurgicale de M. le Professeur Costantini, *notre Maître, M. le Professeur* Montpellier, *Professeur d'Anatomie-Pathologique à la Faculté, a bien voulu s'intéresser à ce sujet et l'intégrer dans le chapitre général de ses tests histologiques et de leur utilité dans le pronostic et la thérapeutique anti-cancéreuse.*

Notre Maître M. le Professeur Toulant, *Professeur de Clinique Ophtalmologique à la Faculté, avait été frappé comme nous de la fréquence relativement grande des cancers de l'œil en Algérie, et surtout des difficultés considérables que comporte leur traitement chez les indigènes, dont la plupart nous arrivent avec des tumeurs très évoluées déjà, et refusent très souvent le traitement radical qui pourrait les sauver. Aussi avons-nous été très heureux qu'il nous propose d'étudier en détail la question des cancers de l'œil, et avons-nous accepté avec enthousiasme le sujet de thèse qu'il a bien voulu nous proposer.*

Ces tumeurs malignes de l'appareil oculaire sont connues depuis très longtemps. Mais aucune étude différentielle systématique n'avait été possible avant l'introduction, vers la seconde moitié du XIX^e^ siècle, de la technique histologique. C'est qu'en effet, la clinique seule ne peut pas nous renseigner sur la nature exacte d'une tumeur, sur sa signification, et surtout sur son pronostic

et son traitement. La biomicroscopie elle-même et l'étude des tumeurs visibles à la lampe à fente, sur laquelle certains auteurs ont voulu fonder un diagnostic précis, ne lève pas les doutes dans la plupart des cas de tumeurs de l'œil. Seule, l'association de la clinique et de l'anatomie pathologique peut nous préciser un diagnostic, et nous dicter des indications pronostiques et thérapeutiques.

Depuis que nous possédons une technique histologique précise, notre connaissance des tumeurs malignes a fait de grands pas en avant, mais on peut dire que c'est seulement depuis ces dernières années (1925 *environ*) *que l'anatomie pathologique a été capable de rendre les plus grands services à la clinique, par un remaniement complet de toute la classification des tumeurs malignes de l'appareil oculaire.*

Enfin, depuis ces dix dernières années, a paru toute une littérature concernant l'étude anatomo-pathologique détaillée des tumeurs malignes en général. Les auteurs se sont attachés à rechercher, dans l'examen attentif et complet des coupes de tumeurs malignes, des tests histologiques *conférant à chaque espèce tumorale une malignité et un comportement thérapeutique bien fixés, et même à l'intérieur de chaque espèce tumorale, des caractères déterminés fixant à chaque variété un pronostic et des indications curatrices précises. Si cette étude analytique des tests histologiques a été bien réalisée au niveau de certains organes* (*le sein et l'appareil génital en particulier*), *pour lesquels des tables pronostiques et thérapeutiques ont même été dressées, il ne nous semble pas qu'elle ait été faite pour l'appareil oculaire.*

Notre thèse a donc pour but une étude pronostique et thérapeutique des tumeurs malignes de la conjonctive et du limbe, en fonction de l'examen anatomo-pathologique détaillé de ces tumeurs. Elle veut avant tout se placer dans le plan pratique, *ne pas être réservée à une petite classe d'hommes de laboratoire, mais donner aux cliniciens des indications pronostiques et thérapeutiques précises, applicables à chaque espèce tumorale envisagée, et au sein de chaque espèce, à chaque variété qui aura pu être mise en évidence par l'anatomo-pathologiste. Elle veut en un mot réaliser le grand principe :* « l'Anatomie Pathologique au service de la Clinique ».

Dans ce but, nous avons essayé de faire suivre chacun des chapitres pronostique et thérapeutique, de tables destinées particulièrement aux cliniciens, sans nous dissimuler d'ailleurs la difficulté du problème et la précarité de ce premier essai.

Nous aurions voulu étendre cette étude à toutes les tumeurs malignes de l'appareil oculaire. Mais la question est si vaste qu'elle dépasse de beaucoup le cadre d'une simple thèse ; aussi avons-nous été obligé de nous limiter à l'étude des tumeurs malignes de la conjonctive et du limbe, en espérant bien d'ailleurs pouvoir continuer ce travail et envisager successivement à l'avenir les autres segments de l'œil (paupières, globe, orbite).

Pour les mêmes raisons, nous n'avons pu envisager que partiellement les états précancéreux, dont les plus importants sont les noevi pigmentaires ou achromes, et le xeroderma pigmentosum, et dont l'étude est pourtant capitale dans la prophylaxie anticancéreuse.

Enfin, nous aurions voulu joindre à notre thèse des observations illustrant de la meilleure manière les indications de notre texte. Mais, parmi les nombreuses observations (plus de 30) recueillies depuis 5 ans, soit à la clinique ophtalmologique de l'Hôpital civil de Mustapha, soit dans les Hôpitaux de l'Intérieur, et dont les coupes ont été analysées à l'Institut algérien de Cancérologie ou au Laboratoire d'Anatomie-Pathologique de la Faculté, seules quelques-unes ont pu être suivies régulièrement après traitement. La plupart concernent des indigènes qui n'ont plus donné signe de vie malgré de nombreux rappels, et par conséquent elles n'ont pu être complétées et ne sont d'aucun intérêt.

PLAN GÉNÉRAL

I. – HISTOLOGIE DE LA CONJONCTIVE SAINE.

II. – ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES CANCERS DE LA CONJONCTIVE ET DU LIMBE.

Généralités.

Classification Anatomo-pathologique.

III. – LES TESTS HISTOLOGIQUES ET LEURS APPLICATIONS PRONOSTIQUES et THÉRAPEUTIQUES.

1°) Les Tests Histologiques en général.

2°) Les Tests histologiques dans les tumeurs de la conjonctive.

A/ Pronostic :

a) Généralités.

b) Etude des tests.

c) Synthèse anatomo-clinique et table pronostique.

B/ Thérapeutique :

a) Les différentes thérapeutiques

b) Les indications thérapeutiques des tests.

c) Synthèse anatomo-clinique et table thérapeutique.

IV. – CONCLUSIONS.

CHAPITRE PREMIER

Anatomie et Histologie de la Conjonctive

CHAPITRE I.

ANATOMIE ET HISTOLOGIE DE LA CONJONCTIVE

Il est indispensable, au début de ce travail sur les tumeurs malignes de la conjonctive, de rappeler quelques notions d'anatomie et d'histologie normales de cette muqueuse. Ces notions, en effet, nous expliqueront d'emblée et nous rendront plus accessible l'étude de toutes les néoplasies de la région.

On sait que la conjonctive est une membrane muqueuse continue faisant suite aux téguments du bord libre palpébral, qui recouvre la face postérieure de chaque paupière, et, se prolongeant au-delà, revêt la partie antérieure du globe jusqu'au pourtour de la cornée. Elle est lisse et brillante, humide et transparente.

On divise la conjonctive en deux portions principales : la conjonctive palpébrale et la conjonctive bulbaire, qui présentent toutes deux une histologie particulière.

a) *La conjonctive palpébrale* est essentiellement représentée par un épithélium cylindrique glandulaire. Au niveau de sa portion marginale, l'épithélium, (faisant suite à celui de la peau) est stratifié, formé de plusieurs couches de cellules squameuses non kératinisées. Ces cellules deviennent rapidement de plus en plus hautes et cylindriques, et finalement l'épithélium de cette conjonctive palpébrale est composé de deux couches : la couche superficielle, formée de cellules cylindriques, hautes, à noyau basal vertical ; et la couche profonde, formée d'une part de cellules plus aplaties, cubiques, reposant sur une membrane basale et se disposant en deux ou trois rangées, avec un noyau ovalaire, dirigé horizontalement, et d'autre part de cellules à mucus très nombreuses et très caractéristiques, dont le nombre atteint son maximum au cul-de-sac conjonctival.

A cet épithélium sont annexées de nombreuses formations glandulaires, glandes de Henle, [2] de Krause [3] et de Wolfring.

Le chorion qui supporte cet épithélium et le relie au tarse est mince, il est abondamment pourvu de fibres élastiques ; il est de plus bourré de formations folliculaires lymphoïdes et de lymphocytes isolés (processus réactionnel).

b) *La conjonctive bulbaire,* au contraire de la conjonctive palpébrale, est représentée essentiellement par un épithélium pavimenteux stratifié et offre des analogies remarquables avec le tégument externe, surtout au niveau du limbe. La conjonctive bulbaire présente en effet deux couches, dont l'une, superficielle, correspond à l'épiderme, et l'autre, profonde, au derme. Ces deux couches sont séparées par une bande hyaline en continuité avec la lame élastique de la cornée.

1° *La couche superficielle,* ou épithélium pavimenteux stratifié, comprend 3 zônes superposées :

a) *Zone superficielle,* formée de cellules très aplaties, à noyau fortement coloré, se disposant en une ou deux rangées au plus.

b) *Zone moyenne,* présentant plusieurs rangées de cellules polygonales.

c) *Zone profonde,* comprenant des cellules basses pourvues de noyaux volumineux (couche génératrice). On trouve des granulations mélaniques dans les cellules de la zone profonde et de la zone moyenne.

2° *La couche profonde,* correspondant à l'épisclère, se divise elle-même en deux zones :

a) *Zone superficielle,* sous-épithéliale, formée d'un tissu conjonctif réticulé très lâche, se laissant facilement infiltrer par les globules blancs (couche adénoïde de Villard), et présentant par endroits des papilles comparables à celles de la peau.

b) *Zone profonde,* résistante, représentant la terminaison sclérale de la capsule de Tenon et formant le soutien des vaisseaux et des nerfs.

Ainsi on retrouve au niveau de la conjonctive périlimbique, même épithélium stratifié, mêmes granulations pigmentées, même disposition du derme et mêmes

formations papillaires. Seules, les glandes et la kératinisation font défaut.

On peut donc admettre logiquement que la conjonctive bulbaire, périlimbique, ayant la même structure que la peau, soit susceptible de donner naissance à des formes néoplasiques semblables à celles que nous retrouvons au niveau du revêtement cutané.

Nous nous sommes un peu étendus sur la description histologique de cette conjonctive bulbaire, parce que c'est sans aucun doute la région la plus importante de la conjonctive, et nous verrons plus tard que les néoplasies développées sur cette région sont les plus fréquentes et les plus intéressantes. Nous insisterons en particulier sur la présence dans la couche superficielle de cellules pigmentées, les mélanoblastes ou cellules de Langerhans, signalées par de nombreux auteurs, Pergens [6], Redslob [7], Krause [3], en particulier. Elles n'ont pu être mises en évidence que grâce aux colorations vitales (coloration à la Dopa et méthode de Masson [4]). Situées à la base de la couche superficielle, les cellules de Langerhans envoient des prolongements qui distribuent le pigment aux différentes cellules épithéliales. Le rôle de ces cellules à pigment, presqu'ignoré jusqu'en 1925, est devenu depuis ce moment si important que l'on peut dire qu'il est responsable de la grande majorité des tumeurs malignes du limbe.

Enfin, il est nécessaire de rappeler ici que fréquemment la conjonctive bulbaire peut être le siège de malformations diverses, d'inclusions de cellules nævіques, de kystes et tumeurs bénignes qui, nous le verrons au chapitre suivant, sont toutes prêtes à proliférer et à dégénérer en néoplasmes.

CHAPITRE II

Les Tumeurs Malignes de la Conjonctive

I. GENERALITES

II. CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE

CHAPITRE II.

Les TUMEURS MALIGNES

I. — GENERALITES

Nous étudierons dans les tumeurs malignes de la conjonctive, non seulement les tumeurs des régions palpébrale et bulbaire de la conjonctive, mais encore la plupart de celles qui semblent à première vue développées aux dépens de la cornée et de la sclérotique.

Ces dernières tumeurs ont une origine en effet très discutée : Morax [34] a été le premier à attirer l'attention sur le fait que la cornée n'est jamais affectée que secondairement, la tumeur initiale se développant toujours aux dépens de la conjonctive bulbaire ou du limbe.

Nous trouvons pourtant quelques observations françaises et étrangères où les auteurs ont constaté une zone de cornée intacte entre la tumeur et le limbe (Von Berger [51bis] ,Koyanagi [21], de Lamma [15]). D'autres ont vu se développer une tumeur sur des séquelles d'anciennes lésions cornéennes (Deplanche [16], Murat [38], Panico [41], Papolczy [42]). Mais ce ne sont là que des exceptions. Presque toujours la tumeur prend naissance dans l'épithélium de recouvrement de la conjonctive bulbaire ou du limbe, et la cornée ne sert que de support sur lequel la tumeur s'étend en surface, à tel point qu'on peu souvent la cliver et la disséquer, jusqu'à la dissocier complètement.

La sclérotique elle aussi, comme la cornée, sert de point d'appui et non de point d'origine. Les lois de l'anatomie pathologique générale viennent au surplus parfaire la démonstration tirée des faits précédents.

Il existe en effet, dans l'économie humaine, un tissu absolument comparable, par sa structure, au tissu scléral ; c'est celui des tendons. Or les tendons, la chose pa-

rait bien établie, ne sont que très rarement le siège de néoplasmes. Schwartz [49] n'en a pu trouver aucun exemple authentique. La revue générale de King [20] et le cas de Jebens [19], se rapportent surtout à des tumeurs des gaines tendineuses. Les tumeurs qui se développent sur les tendons prennent donc le plus souvent racine sur la séreuse enveloppante, et de même les tumeurs des parties externes de l'œil se forment presque toujours aux dépens de la conjonctive pour s'étaler sur la sclérotique et la cornée.

Parmi les tumeurs de la conjonctive propre, il faut bien avouer que seules sont fréquentes et intéressantes celles de la conjonctive bulbaire et de la région du limbe. Elles sont en effet la règle, et celles de la conjonctive palpébrale sont l'exception. Alors que fréquemment on rencontre sur celle-ci des tumeurs bénignes (papillomes, etc...), les observations de tumeurs malignes en sont très rares, bien que celle de Redslob [43] (épithélioma papillaire kystique de la conjonctive palpébrale) en soit l'exemple le plus typique. Et ce que nous connaissons des lois de la pathologie générale et de la mécanique de l'œil d'une part, et de l'histologie normale de la conjonctive d'autre part, peut nous démontrer parfaitement la fréquence plus grande des tumeurs malignes à ce niveau.

Il y a une loi assez générale en cancérologie : c'est l'influence des traumatismes et des irritations sur le développement des tumeurs malignes. La conjonctive bulbaire n'échappe pas à cette loi : le contact presque permanent avec l'extérieur, le battement continuel des paupières à l'état de veille contrastant avec la pression constante exercée par leur occlusion pendant le sommeil, les irritations mécaniques et les traumatismes de toutes sortes venant modifier la muqueuse conjonctivale déjà si fragile et si prête à réagir, les états d'irritation histologique enfin, (et le xeroderma pigmentosum est le type le plus complet de ces états «précancéreux»), toutes ces causes viennent expliquer la fréquence particulière des tumeurs de la région découverte de la conjonctive, en particulier de la demi circonférence temporale, par rapport aux autres segments et méridiens de la conjonctive.

Du point de vue histologique aussi, certains éléments favorisent cette localisation bulbaire des tumeurs mali-

gnes de la conjonctive : c'est tout d'abord la structure anatomique de la région : épithélium cylindrique sur la portion palpébrale, pavimenteux stratifié sur la conjonctive bulbaire ; au limbe, la terminaison de la conjonctive bulbaire vient modifier la régularité de cet épithélium. Les cellules sont toujours plus ou moins irrégulières, pressées les unes contre les autres, plus facilement colorées par les réactifs et formant là une limite plus distincte. Cette irrégularité se traduit parfois, même à l'état normal, par la prolifération dans la profondeur de prolongements et de boyaux épithéliaux pouvant peut-être constituer des points d'appel et favoriser le développement de tumeurs en ce point.

C'est là encore, d'ailleurs, un fait assez général dans l'économie, que les tumeurs malignes se développent de préférence là où l'épithélium pavimenteux stratifié se modifie et change de forme, par exemple sur les lèvres, l'orifice des narines, les bords palpébraux.

Enfin un dernier élément prédisposant à ces néoformations est la présence du pigment. On peut en trouver des traces dans toute l'étendue de la muqueuse conjonctivale, mais il est toujours très abondant au limbe, toujours décelable par l'examen au microscope et même souvent à la simple inspection. Située dans les couches basales de la muqueuse, la pigmentation cesse brusquement du côté de la cornée, tandis que, vers la conjonctive bulbaire, elle diminue progressivement, à mesure qu'on s'éloigne du limbe, pour disparaître dans la muqueuse des culs-de-sac et de la portion palpébrale, puis elle reparaît sur les bords de la paupière.

Et c'est, là encore, une des raisons qui expliquent la présence des tumeurs pigmentaires, si fréquentes au niveau du limbe, et inexistantes sur la conjonctive palpébrale.

L'étude de ces généralités sur les tumeurs malignes de la conjonctive était nécessaire, avant d'aborder la classification anatomo-pathologique de ces tumeurs.

II. — CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS MALIGNES DE LA CONJONCTIVE

Nous avons repris les descriptions classiques de ces tumeurs malignes de la conjonctive, et nous avons été frappés par le fait que tous les auteurs, jusqu'en 1925, n'avaient pas possédé de technique histologique parfaite et que leurs erreurs de classification avaient été importantes. Lagrange [22] et Morax [34] ,pour ne citer que ces deux auteurs, ne décrivent dans leurs livres, spécialisés pourtant dans la recherche des tumeurs malignes de l'appareil visuel, que les épithéliomas et les sarcomes, et font entrer dans cette classe de sarcomes, tout un groupe de tumeurs dont le démembrement n'a pas résisté depuis à une technique histologique précise. Ces classifications anciennes, basées beaucoup plus sur l'évolution clinique que sur l'anatomie pathologique, et par conséquent inexactes dans leur interprétation des tumeurs et surtout dans les décisions pronostiques et thérapeutiques que leur diagnostic entraînait, ne peuvent plus être admises actuellement.

Depuis 1925 en effet, les travaux de Mawas et Veil [26, 27, 28], résumés dans la thèse de Veil [51], ont considérablement amélioré nos connaissances sur la question. Ils ont montré en particulier que du groupe de tumeurs étiquetées anciennement comme de simples sarcomes conjonctifs, on devait enlever surtout les plus fréquentes, les tumeurs d'origine nævique, et d'autres tumeurs nerveuses, musculaires, etc...

Nous adoptons donc dans notre exposé des différentes tumeurs de la conjonctive la classification actuelle, adoptée par tous les auteurs :

a) *Tumeurs d'origine épidermique :*
   — Epithéliomas baso-cellulaires ;
   — Epithéliomas spino-cellulaires ;
   — Epithéliomas métatypiques.

b) *Tumeurs d'origine conjonctive :*
   — Sarcomes.

c) *Tumeurs d'origine nævique ou mélanique :*
   — Nævo-épithéliomes (ou plus généralement : mélanoblastomes).

d) *Tumeurs d'origine nerveuse :*

— Gliomes fibrillaires;.

e) *Tumeurs d'origine lymphoïde :*

— Lympho-sarcomes.

f) *Tumeurs d'origine vasculaire :*

— Angio-sarcomes.

g) *Tumeurs d'origine musculaire :*

— Rhabdomyosarcomes ;
— Leïomyosarcomes.

Nous ferons remarquer dès à présent que dans toute cette classification. les plus fréquentes et les plus intéressantes sont sans discussion les épithéliomas et les nœvo-épithéliomes.

a) Tumeurs d'origine Epidermique : les *Epitheliomas.*

Cette grande classe de tumeurs comprend :

1° *Les Epithéliomas spino-cellulaires dits épidermoïdes.*

2° *Les épithéliomas dits baso-cellulaires.*

3° *Les épithéliomas métatypiques.*

1° Epitheliomas Spino-Cellulaires :

Ces épithéliomas répondent à la forme typique des néoplasies qui se développent aux dépens des revêtements pavimenteux stratifiés. On leur a donné le nom d'épithéliomas pavimenteux lobulés, à globes épidermiques, cancers à cellules épineuses, cancers cornés, parce que leurs cellules ont conservé la morphologie et à un certain degré l'évolution normale de cellules épithéliales.

Ces épithéliomas sont caractérisés par la présence de lobules et boyaux de cellules malpighiennes modifiées, masses cellulaires pleines, arrondies, bourgeonnantes, poussant des prolongements dans les interstices conjonctifs, enfermées dans un stroma généralement peu abondant. Les cellules épithéliales sont hypertrophiées, en

même temps qu'augmentées de nombre. Elles présentent des filaments qui donnent une apparence fasciculée à la périphérie des cellules. Les noyaux sont peu volumineux, les nucléoles plus colorés. Les particularités de chaque couche se retrouvent exagérées. Les karyokinèses sont nombreuses, souvent anormales. On trouve des noyaux hypertrophiques ou hyperchromatiques, quelquefois atrophiques ou picnotiques.

En principe l'évolution cornée se fait non plus seulement au niveau de la superficie, mais dans la profondeur des masses épithéliales proliférées ; les cellules devenues cornées, ne pouvant desquammer, s'agglutinent, se tassent, s'aplatissent en lamelles qui s'enroulent en boules concentriques et constituent les globes épidermiques ou kératiques.

Parfois cependant, la kératinisation ne passe pas par les mêmes stades : les masses cornées apparaissent dans des cellules encore vivantes et forment les globes parakératosiques.

2° Epitheliomas Baso-Cellulaires :

Le groupe des épithéliomas non épidermoïdes comprend des espèces disparates, mais caractérisées négativement par l'absence de signes histologiques d'une évolution malpighienne vers la maturation kératinisante. Dans le plus grand nombre de ces néoplasies, les cellules sont sensiblement du même type morphologique dans toute l'épaisseur du cordon ou des lobules dont est formé le tissu caractéristique, et ce type morphologique rappelle plus ou moins les cellules basales de l'épiderme, d'où le nom d'épithélioma baso-cellulaire ; on pourrait dire sans doute aussi bien épithélioma à éléments non différenciés.

3° Epitheliomas Métatypiques :

Le groupe des épithéliomas métatypiques comprend deux variétés principales : la première forme le groupe des *épithéliomas intermédiaires*, dans lesquels la tumeur possède à première vue l'architecture d'un épithélioma baso-cellulaire, faite de boyaux épithéliaux étroits et effilés, mais composée de cellules moins fusiformes et plus riches en filaments d'union, et qui évolueront par la

suite comme des épithéliomas spino-cellulaires. La deuxième variété comprend les *épithéliomas mixtes* dans lesquels, au milieu de tubes effilés formés de cellules basales, se trouvent quelques cellules épineuses qui vont s'ordonner en globes épidermiques.

b) Tumeurs d'Origine Conjonctive : les *Sarcomes.*

Il est très difficile de dire depuis combien de temps ces tumeurs ont été connues, car beaucoup de cas anciens ne résisteraient pas à un examen anatomo-pathologique tel que nous pourrions le pratiquer à l'heure actuelle. Il semble peut être que l'on puisse rapporter au sarcome les cas anciens publiés sous le nom de fongus malin par Maitre Jean. C'est sous le nom de périthéliome que Boulan [12] a décrit la même affection. En réalité, surtout si on tient compte de la métaplasie cellulaire des tumeurs nævíques que nous connaissons actuellement, il est certain que les sarcomes de la conjonctive, s'ils existent, sont des tumeurs très rares. Mawas [26] en nie même catégoriquement l'existence et affirme avec une autorité difficile à contester que si l'on met à part l'épithélioma épidermique avec ou sans globes cornés, toutes les tumeurs malignes de la conjonctive sont des nævo-épithéliomes. Morax [33, 34] tout en admettant la possibilité de ces sarcomes, reconnaît qu'ils sont des plus rares au niveau de la conjonctive. Nous pouvons du reste constater que les auteurs qui admettent ces tumeurs ne sont pas d'accord sur leur fréquence, probablement parce que les faits sont interprétés différemment par les uns et par les autres. Les auteurs mêmes qui ont rapporté des cas de sarcomes de la conjonctive, tels que Lagrange [22], Gallemaerts [18], Rifat [44], Rossi [45], Roy [46] etc... s'accordent à reconnaître l'extrême rareté de cette affection. De plus, l'existence de formes dites mixtes d'épithéliosarcomes a été affirmée par certains (Curtiss et de Lapersonne [56]), et ceci vient encore démembrer le cadre des sarcomes de la conjonctive.

Plusieurs auteurs, Morax et Redslob en particulier, se sont élevés contre la théorie de Mawas ; pour ces auteurs, la prétendue origine nævique des tumeurs qui nous oc-

cupent ici repose sur l'analogie des cellules constituantes et non sur l'existence d'un nævus précédant l'évolution tumorale.

Quoiqu'il en soit de cette rareté plus ou moins grande des sarcomes conjonctivaux, les quelques cas décrits sont des sarcomes de type fuso-cellulaire ou globo-cellulaire. La tumeur peut prendre naissance en deux points différents : soit aux dépens du derme de la conjonctive : c'est le type superficiel ; soit aux dépens du tissu cellulaire sous-conjonctival : c'est le type profond.

c) Tumeurs d'Origine Nævique : les *Nævo-epitheliomes ou Nævo-Carcinomes, ou plus généralement les Mélanomes.*

Cette classe de néoplasmes est certainement l'une des plus importantes et nous avons vu que la plupart des cas anciens étiquetés sarcomes ou épithéliomas devraient être considérés comme des nævo-carcinomes (et l'observation de Cange et Dubocher [13] doit être rapportée à ces cas).

Cet épithélioma nait aux dépens des cellules nævіques, cellules épithéliales hétérotopiques incluses dans le derme. Elles sont polyédriques, souvent anguleuses, tassées les unes contre les autres ; leur protoplasma est abondant ; le noyau rond ou ovalaire, très volumineux, possède un nucléole petit fortement coloré. Ce sont en somme des cellules malpighiennes qui ont perdu leur structure fibrillaire et leurs filaments d'union.

Les cellules nævіques isolées ou groupées en nids ou boyaux, forment dans les différentes couches de la conjonctive des inclusions ou thèques, semblables aux thèques des cryptogames. On peut affirmer l'existence d'une tumeur nævique, lorsqu'on se trouve en présence de ces formations caractéristiques.

Les cellules nævіques sont chargées ou non de pigment. Les grains de pigment se disposent dans la portion périphérique du protoplasme cellulaire, ou envahissent toute son étendue, ou enfin transforment la cellule

en un bloc noir, uniforme, dont il est impossible d'identifier les différents éléments. On rencontre des grains de pigment dans les espaces intercellulaires, et parfois les éléments conjonctifs de la tumeur en sont imprégnés.

;Le pigment, résultat de l'action métabolique des cellules tumorales, provient des plasmosomes et des karyosomes d'origine nucléaire, qui se transforment en granules de pigment brun ou noir, sous l'influence d'une oxydase, le ferment mélanogène de Jæger.

Les tumeurs nævIques du limbe présentent un polymorphisme caractéristique, qui donne à certaines portions d'une même tumeur un aspect nettement épithélial, tandis que d'autres sont en tous points semblables au tissu d'un sarcome fasciculé, ce qui explique les différentes interprétations de ces tumeurs. Néanmoins ces néoplasmes sont manifestement des tumeurs d'origine épithéliale, et leur polymorphisme paraît être un phénomène de métaplasie ou de différenciation.

D'ailleurs il semble bien qu'au niveau du limbe, comme au niveau de la peau, il n'existerait pas de sarcomes développés aux dépens des nævi, mais que certains néoplasmes nævIques, tumeurs d'origine et de nature épithéliales, peuvent prendre occasionnellement l'apparence de sarcomes.

Et d'ailleurs, les travaux de P. Masson [23, 24, 25] sur l'histogénèse des tumeurs et en particulier sur les nævocarcinomes, nous apportent une preuve de plus de la fréquence et des modalités d'examen de ces tumeurs.

Il existe donc en résumé, au niveau de tout nævo-épithéliome (qu'il soit oculaire ou cutané) des critères histologiques tout à fait caractéristiques :

— *caractères nævIques :* ségrégation de cellules épithéliales isolées ou en groupe, formant dans l'épithélium comme dans le derme, des amas de cellules nævIques d'origine épithéliale, disposées en « thèques ».

— *caractères de transformation maligne :* réapparition de phénomènes de segrégation, présence de karyokinèses, cellules géantes, envahissement en surface et en profondeur des cellules tumorales.

— *Phénomènes de métaplasie cellulaire,* donnant aux couches profondes de la tumeur un aspect pseudo-sarcomateux.

Cette notion de la transformation des nævi en nævo-épithéliomes est toute récente, et nous avons vu que les traités classiques les passaient sous silence et que la confusion à leur sujet était extrême. Panas [39] en 1894, et Sæmisch [48] en 1905, ont été les premiers à suggérer une origine nævique pour certaines tumeurs pigmentées de la conjonctive et du limbe. En 1913, Clunet et Offret [14], Ménétrier et Monthus [29], puis Beauvieux et Muratet [10], établissent que les tumeurs du limbe scléro-cornéen sont fréquemment des nævo-carcinomes, et en 1924 Monthus [31] le prouve indiscutablement. En 1924 également, Duclos et Mawas [17] montrent les analogies existant entre les nævi de la peau et certaines malformations congénitales de la conjonctive bulbaire, que le pigment participe ou non à leur composition. Enfin en 1925, Mawas et Veil [28], puis Veil [51] dans sa thèse, soutiennent et montrent que la plupart des tumeurs du limbe, décrites sous le nom d'épithéliomas pigmentés ou de sarcomes mélaniques, sont des tumeurs d'origine nævique, des nævo-épithéliomes.

On sait pourtant qu'il existe au niveau de la peau certaines tumeurs malignes mélaniques dont la genèse ne peut pas être rattachée à un nævus pré-existant. On a signalé de même certains cas de tumeurs mélaniques du limbe dans lesquelles l'examen bio-microscopique antérieur n'avait pu mettre en évidence aucune trace de nævus. Il nous semble donc que le terme de *mélanome* serait plus juste pour désigner ces tumeurs, car il ne préjuge pas de leur origine ; mais, quoi qu'il en soit, il ne change en rien la structure de ces néoplasmes.

d) Tumeurs d'Origine Nerveuse
Tumeurs d'Origine Lymphoide,
Tumeurs d'Origine Vasculaire,
Tumeurs d'Origine Musculaire.

Nous les envisagerons en bloc, en nous contentant de les citer, car aussi bien les gliomes, que les lympho-sarcomes, les angio-sarcomes et les myo-sarcomes sont d'une

rareté telle au niveau de la conjonctive qu'elles constituent une véritable trouvaille de laboratoire et ne sont par conséquent d'aucun intérêt pratique.

Il nous faut cependant dire quelques mots du *plasmocytome* de la conjonctive. On sait que les plasmocytomes des autres tissus (des os par exemple) sont des tumeurs à tendance nettement maligne, pouvant donner des métastases (Bernabeo) [10 bis]. Au niveau de la conjonctive, il semble que cette affection ait une entité anatomo-pathologique bien particulière. Les auteurs en font généralement une tumeur d'évolution toute bénigne, mais dont la nature exacte et les caractères d'inflammation simple, d'hyperplasie ou de tumeur sont loins d'être précisés. (Roussel) [46 bis]. Quoiqu'il en soit, sa coexistence avec le trachome et sa fréquence relative en Algérie en font une tumeur intéressante et utile à connaître.

CHAPITRE III

Les Tests Histologiques en Général

Leurs Indications Pronostiques et Thérapeutiques

CHAPITRE III

LES TESTS HISTOLOGIQUES EN GÉNÉRAL LEURS INDICATIONS PRONOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Il est indispensable, au début de ce chapitre sur l'importance pronostique et thérapeutique des tests histologiques dans les cancers de la conjonctive et du limbe, de se familiariser avec l'étude de ces tests du point de vue général, de bien les définir et de montrer combien leur connaissance approfondie peut être utile aux cliniciens.

On sait déjà qu'en général le degré de malignité d'une tumeur, envisagée à un moment donné de son évolution, dépend, (du point de vue clinique seulement) de quatre conditions :

a;) *Le siège de la tumeur* : un cas de cancer comporte une gravité qui lui est propre, suivant l'importance anatomique et fonctionnelle de l'organe sur lequel il s'est développé, et suivant son accessibilité plus ou moins grande aux moyens d'investigation et de thérapeutique. Un épithélioma de la peau n'a pas la gravité d'un épithélioma du larynx, encore moins celle d'un cancer du foie.

b) *L'étendue de son développement :* il est inutile d'insister sur ce point, d'une évidence indiscutable.

c) *ses aptitudes évolutives :* on connaît le cycle habituel des cancers abandonnés à leur évolution spontanée en deux phases : phase locale, phase d'essaimage. Mais on sait aussi que les modalités de cette évolution sont innombrables : les uns progressent avec rapidité sur place (cancer aigu de la mamelle chez la femme enceinte) et les autres croissent avec une extrême lenteur (épithélioma cutané plan cicatriciel). Certains métastasient précocement (chorioépithéliome) alors que d'autres gagnent sur place sans essaimage au loin (ulcus rodens).

d) *son comportement thérapeutique enfin :* Et ici encore les cancers sont très inégaux, non seulement du fait de leur diversité de siège, mais encore du fait de leur « réponse » aux diverses méthodes thérapeutiques :

les uns se montrent très sensibles aux rayons, d'autres, très radio-résistants ; certains guérissent facilement par une exérèse chirurgicale, alors que d'autres récidivent rapidement après une ablation au bistouri qui peut même constituer pour eux un véritable danger, comme dans le cas des mélanomes.

Toutes ces différences d'évolution et de comportement thérapeutique qui règlent la marche d'une tumeur maligne et en font la plus ou moins grande gravité, ne sont pas forfuites, mais sont sous la dépendance de deux facteurs principaux : le terrain qu'offre le malade à l'envahissement cancéreux, et l'aptitude biologique de la tumeur. Sans écarter à priori le point de vue terrain du malade (puisque nous verrons que justement le test de la stroma-réaction peut être considéré comme une réaction de défense du tissu conjonctif), on doit logiquement se demander si ces modalités d'évolution et de comportement thérapeutique n'ont pas leur réplique dans les caractères structuraux de la tumeur même, et cela constitue l'étude des tests histologiques.

Nous allons donc passer en revue ces différents tests avant d'en faire l'interprétation et la synthèse anatomo-clinique.

I. — ETUDE ANALYTIQUE DES TESTS HISTOLOGIQUES

Les tests histologiques découlent d'abord de *l'espèce* même de la tumeur, et surtout pour une même tumeur, des *caractères morphologiques, physiologiques et évolutifs,* propres à chaque néoplasie envisagée.

1° ESPECE TUMORALE

On connaît les grandes bases de la classification anatomo-pathologique des tumeurs malignes. Quelle que soit cette classification, on s'est vite rendu compte que les différences de familles répondent aussi à ces différences d'évolution et de comportement thérapeutiques.

Du point de vue qui nous occupe, on peut donc retenir les grosses distinctions suivantes :

a) *Tumeurs épithéliales* (Epithéliomas).
b) *Tumeurs mésenchymateuses* (Sarcomes).
c) *Tumeurs mélaniques.*
d) *Tumeurs nerveuses.*
e) *Tumeurs embryomateuses et autres.*

Nous verrons plus tard comment, à chaque espèce, correspond un pronostic plus ou moins bon et une thérapeutique particulière.

2° CARACTERES MORPHOLOGIQUES, PHYSIOLOGIQUES et EVOLUTIFS

Ainsi, aux diverses catégories de tumeurs malignes correspondent automatiquement dans l'esprit du praticien divers groupes caractérisés par des comportements évolutifs et des nécessités thérapeutiques bien précis.

Mais, de plus, chaque groupe peut se subdiviser lui-même en plusieurs espèces, individualisées les unes des autres par des caractéristiques cliniques, évolutives et thérapeutiques particulières (différences entre les épithéliomas malpighiens et cylindriques).

Enfin, les cancers entrant dans une même espèce nosologique (par exemple : épithélioma malpighien) offrent souvent des détails de structure (architecture déterminée, aptitude sécrétrice, index mitotique, stroma-réaction, etc.. etc...) qui ne motivent pas la description d'une infinité de variétés, mais qui expliquent les multiples nuances que l'étude clinique et thérapeutique attentive sait distinguer entre deux néoplasies voisines.

Ainsi, l'étude microscopique approfondie d'une tumeur maligne est à même de révéler de nombreux détails dont l'intérêt pratique est indéniable. Ces détails (qui synthétisent les caractères morphologiques, physiologiques et évolutifs des cancers) concernent :

— l'architecture tumorale ;
— la cytologie
— le stroma ;
— le mode d'envahissement.

a) Architecture

L'architecture d'une tumeur est le dispositif topographique général qu'affectent entre eux, et vis-à-vis des tissus voisins, les différents éléments constitutifs de cette tumeur. Ce dispositif, loin d'être rigoureusement immuable pour une tumeur déterminée, peut varier dans une même tumeur, au gré de contingences secondaires (vascularisation, nécrose, etc...), mais le plus souvent, il se déploie systématiquement, pour telle tumeur envisagée, au point de conférer à celle-ci une manière de plan général, d'ossature, parfaitement arrêté.

C'est là en effet la preuve la plus nette des interactions d'équilibre qui, dans le processus néoplasique, lient entre eux la multiplication et la vie des différents groupes d'éléments figurés.

Les variétés d'architecture sont très nombreuses. Mais, du point de vue qui nous occupe ici, on peut les ramener à quelques-unes qui sont surtout à retenir.

Ce sont : *l'architecture organoïde ou typique* (reproduisant à peu près les rapports anatomiques existant normalement entre les divers groupes d'éléments du tissu matriciel), et *l'architecture atypique* (où tout rappel d'architecture normale peut manquer).

Quant à *l'architecture papillaire et l'architecture périthéliomateuse*, qui présentent des modalités évolutives et des comportements thérapeutiques divers, nous les laisserons volontairement de côté, car si elles sont assez fréquentes au niveau de certains apareils (sein, ovaire), il ne s;emble pas qu'il faille compter avec elles dans les tumeurs dont nous nous occupons ici.

b) Cytologie

L'étude cytologique concerne les caractères srtucturaux histo-physiologiques des éléments cellulaires. Les élments cancéreux offrent des *qualités morphologiques*,

physiologiques et des images de multiplications et d'envahissement très variées.

L'association étroite de la clinique et du laboratoire d'anatomie-pathologique montre chaque jour que beaucoup de ces caractères se superposent à certaines conditions de malignité clinique. Elle montre aussi que ces qualités répondent fréquemment à des « sensibilités thérapeutiques » plus ou moins bien définies, et qu'elles imposent donc souvent un choix thérapeutique.

1° *Caractères morphologiques.* — Issue d'une cellule-souche d'espèce déterminée, la cellule cancéreuse subit comme celle-ci, dès qu'elle a pris naissance, un degré variable d'évolution mturative. Tantôt, elle demeure fixée dans un état jeune, embryonnaire, plus exactement indifférencié; tantôt, elle mûrit et poursuit plus ou moins l'évolution normale de l'élément qu'elle représente. Ainsi, par exemple, les cellules d'un épithélioma cutané peuvent subir partiellement ou complètement l'évolution malpighienne vers la kératinisation. De ce fait, les cancers, quels que soient leur siège et leur histogénèse, *ture indifférenciée* à la morphologie totalement *différenciée*, et ces deux caractères entraînent des indications ciée, et ces deux caractères entraînent des indications pronostiques et thérapeutiques spéciales.

2° *Caractères physiologiques.* — L'aptitude sécrétrice des éléments cancéreux n'est autre chose que l'aboutissant et la preuve d'une différenciation maturative fortement accusée dans un sens déterminé.

Les travaux de P. Masson ont d'ailleurs insisté sur les différents degrés de secrétion des cellules cancéreuses.

La *sécrétion muqueuse* est une des plus faciles à dépister, une des mieux caractérisées histologiquement. Cette sécrétion muqueuse possède une incontestable signification au point de vue pronostique et thérapeutique.

3° *Activité reproductrice.* — La rapidité de croissance d'une néoplasie dépend en grande partie de la capacité de multiplication de ses éléments.

Par conséquent, à priori, l'analyse détaillée de cette multiplication, par l'index caryocinétique de de Nabias et Forestier peut nous fournir aussi des indications pronostiques et thérapeutiques.

4° - Modifications diverses des cellules cancéreuses :

Enfin, les cellules cancéreuses peuvent présenter des modifications et altérations tout à fait caractéristiques.

En outre des phénomènes de nécrose cellulaire, de dégénérescences diverses, d'atrophie (sénilité, etc...), qui sont manifestement des signes d'altérations avancées ou de mort définitive, il existe de nombreux aspects tels que: hypertrophie, monstruosités, bourgeonnements nucléaires, divisions atypiques, qui ont été interprétés comme des formes de souffrance des éléments néoplasiques. Lacassagne et Monod ont montré la fréquence de ces états dans les épithéliomas irradiés. Ils sont fréquents dans les épithéliomas dont le stroma présente une réaction inflammatoire vigoureuse, une nutrition imparfaite, etc...

Il est donc bien évident que l'étude cytologique d'une tumeur, c'est-à-dire l'étude des caractères morphologiques, des activités reproductrices et des modifications diverses des cellules cancéreuses de cette tumeur, peut elle aussi nous apporter de précieux renseignements dans l'évaluation de notre pronostic et dans notre conduite thérapeutique.

c) Stroma

Toute tumeur a besoin pour vivre et se développer d'un soutien conjonctivo-vasculaire. C'est cette sorte de charpente que l'on appelle *stroma*, c'est-à-dire l'ensemble des éléments (cellulaires ou autres) qui constituent le tissu mésenchymateux servant de soutien au tissu cancéreux. Quoique faisant partie de la tumeur, ce stroma n'est pas à proprement parler de nature tumorale. Mais, quoiqu'il en soit, il offre des caractères histo-morphologiques variés. Rubens-Duval, Leroux, Murphy et Maisin, entre autres auteurs, ont tout particulièrement insisté sur la valeur de leur étude, car elle met en évidence le problème de la défense locale de l'organisme contre le cancer.

Ces auteurs pensent que l'étude du tissu conjonctif permet souvent de pronostiquer, d'une part les aptitudes évolutives d'un cancer, d'autre part l'effet possible des rayons X sur lui : si ce tissu est inerte, donc incapable de réagir, l'effet sera nul ; s'il se montre en plein travail réactionnel, on peut escompter un effet utile.

Et malgré les nombreuses objections qu'ont pu élever certains auteurs, tels que Woglom, Peyron, Delbet, l'étude de cette stroma-réaction (modalités réactionnelles, vascularisation, membrane basale) s'est montrée féconde en résultats pronostiques et thérapeutiques.

d) Mode d'envahissement

Le caractère fondamental qui, d'une part, confère son individualité au cancer, et, d'autre part, jauge le degré de malignité d'une tumeur déterminée, est son *aptitude envahissante.*

Le tissu tumoral se développe, s'infiltre, pénètre les tissus sains, et surtout colonise à distance, suivant des modalités diverses, et d'ailleurs le plus souvent complexes et associées. On conçoit que l'étude soigneuse des coupes histologiques permette parfois de déceler le mécanisme essentiel de cette propagation, et par suite, de préciser pour certaines tumeurs le degré d'aptitude à s'étendre et à métastasier, ce qui revient à dire, à évaluer le degré de malignité.

II. — INTERPRETATION ET SYNTHESE ANATOMO-CLINIQUE des TESTS HISTOLOGIQUES

D'après les différents caractères que nous venons d'analyser, il ne faudrait pas dicter notre ligne de conduite sur un test isolé et pratiquer une thérapeutique anticancéreuse aveugle et rigide. Il faut savoir d'abord que selon les appareils certains tests varient, et que tous les tests doivent être pesés en fonction des cas particuliers. Il faut savoir ensuite que ces tests n'ont de valeur que pris dans l'esprit le plus large, en confrontant chacun avec l'ensemble des autres dans un même cas et en faisant chaque fois la synthèse de tout le bloc d'indications fournies par l'examen anatomo-pathologique, absolument de même qu'en clinique un symptôme n'a de valeur que dans l'ensemble du syndrôme dans lequel il se trouve intégré. Il faut savoir enfin et surtout les confron-

ter avec les données cliniques et évolutives, comme tout autre examen de laboratoire, radiologique ou sérologique par exemple, qui ne sauraient jamais à eux seuls dicter un pronostic et une thérapeutique sans le secours de l'examen clinique. Un cancer peut très bien offrir par sa structure un type favorable, et cependant être déjà incurable du fait d'un développement local considérable, ou de métastases déjà confirmées à un examen clinique pratiqué trop tard. D'ailleurs, le terme de « favorable » pour un cancer ne saurait en aucun cas dire « tumeur sans malignité », mais seulement : cancer pour lequel il est légitime d'escompter une guérison plus facile.

Sous ces différentes réserves, et pris comme tel, il n'en reste pas moins que les tests histologiques, nous l'avons vu, sont d'un secours et d'une aide considérables aux cliniciens. « En définitive, l'anatomo-pathologiste dresse un « bilan de la constitution histologique de la tumeur. « C'est tout ce qu'il peut faire ; et c'est beaucoup. Il « appartient au praticien de confronter ces données avec « celles que lui fournissent la clinique et les autres bran- « ches du laboratoire, et d'en tirer ce qui, en fonction « de l'ensemble, demeure utilisable.

« Dans tous les cas, on ne peut aujourd'hui concevoir « davantage un cancérologue privé de l'aide de l'Ana- « tomo-pathologiste, qu'un syphiligraphe frustré du sou- « tien du sérologiste ». (J. M. Montpellier).

CHAPITRE IV

Les Tests Histologiques dans les Tumeurs de la Conjonctive

I. IMPORTANCE PRONOSTIQUE

II. IMPORTANCE THERAPEUTIQUE

CHAPITRE IV

LES TESTS HISTOLOGIQUES

DANS LES TUMEURS DE LA CONJONCTIVE

Ces tests histologiques qui jouent un si grand rôle du point de vue général vont aussi avoir une importance capitale dans le pronostic et la thérapeutique des cancers de la conjonctive. Tout leur intérêt réside en effet dans le fait de savoir si leurs indications peuvent nous éclairer sur le pronostic d'une tumeur de la conjonctive et sur la thérapeutique spéciale à lui opposer.

Nous allons donc étudier ces tests :

1° Du point de vue pronostic ;

2° Du point de vue thérapeutique.

1) Les TESTS HISTOLOGIQUES DANS LE PRONOSTIC DES CANCERS DE LA CONJONCTIVE

Au cours de notre travail, nous avons été frappés par les divergences d'opinions des ophtalmologistes quand il s'agit d'apprécier le degré de malignité et le pronostic des tumeurs de la conjonctive.

Ainsi, certains auteurs admettent que ces néoplasmes tendent surtout à proliférer en surface et n'envahissent que très exceptionnellement le globe (Panas [40], De Lapersonne [56], Valude [50], Morax [33,34]).

Pour d'autres, la destruction de la cornée ou la pénétration de la tumeur par la zone scléro-cornéenne sont la règle (Lagrange [22], Fuchs [58]), et nous trouvons des observations de métastases ganglionnaires et viscérales (Verhoff et Loring, cités dans la thèse de Minot [5]).

On l'a dit et répété : la marche des néoplasies du limbe est lente et c'est là un fait indiscutable ; la tumeur met des années à atteindre son stade terminal, et pendant tout ce temps, la vue du malade ne semble pas directement menacée ; et alors même que la tumeur abrasée, récidivée sur place, s'étend sur la conjonctive et arrive même à entamer la cornée, l'œil du malade n'est pas lésé dans sa fonction visuelle.

Il existe du reste des formes plus bénignes les unes que les autres. Ce n'est pas une raison pour admettre le bien fondé du principe trop souvent répété qu'il s'agit là d'une néoformation à tendance maligne.

La nocivité d'un cancer est indiscutable, d'abord par sa présence, par sa tendance à récidiver, par son aptitude à la généralisation et la menace qu'il fait peser tôt ou tard sur la vie de l'individu.

La néoplasie du limbe n'échappe pas à ces données générales. Elle récidive avec une grande facilité, même après galvano-cautérisation de sa base d'implantation et elle peut être la cause d'une issue fatale, sans doute à

longue échéance, mais ceci en raison des difficultés qu'elle rencontre à étendre ses ramifications se développant sur un terrain mal préparé.

Enfin, la vision étant ordinairement conservée, on ne se décidera le plus souvent à l'énucléation qu'à la dernière extrémité, trop tard pour arrêter l'évolution du mal et prévenir par la suite une issue fatale.

Quand à la généralisation des tumeurs conjonctivales, elle est classiquement et indiscutablement moins fréquente que celle des tumeurs d'autres organes. Mais il ne faut pas perdre de vue un autre facteur : les tumeurs de l'œil attirent l'attention beaucoup plus facilement que les tumeurs d'autres régions du corps, de sorte que le malade se présente avec une tumeur à un stade relativement moins avancé. Et comme le développement est lent, de une à plusieurs années, le médecin a généralement le temps de prévenir un ensemencement large.

Ainsi la généralisation des tumeurs malignes du limbe est-elle considérée par tous les auteurs comme une exception. On pourrait cependant citer un certain nombre d'observations où la généralisation n'a pu être évitée : tels sont les cas de De Wecker et Landolt [77], Robineau et Courserant [71], Cosmettatos [55], Juler [63], Bassivi, Gaspar, cités dans la thèse de Bronstein [1] et surtout le cas que Coppez [54] a publié à la Société belge d'ophtalmologie en 1928, qui est un exemple typique de cette généralisation.

L'intérêt des tests histologiques réside donc dans leur aptitude à nous donner des indications précises sur le pronostic des différentes formes de tumeurs malignes de l'œil, pour leur appliquer une technique thérapeutique appropriée avant tout danger de diffusion rapide sur place ou d'essaimage. Nous passerons donc en revue ces différents tests :

a) *Espèce tumorale ;*

b) *Caractères morphologiques, cytologiques et évolutifs.*

   a) Architecture ;
   b) Cytologie ;
   c) Stroma ;
   d) Mode d'envahissement.

1) ESPECE TUMORALE :

A) *Epithéliomas.* -- On admet en général que les tumeurs épithéliales ont une malignité moins grande que les tumeurs mésenchymateuses et que les nœvo-épithéliome. Les épithéliomas de la conjonctive suivent cette règle générale, et c'est surtout en parlant d'eux que certains auteurs déjà cités confèrent aux tumeurs conjonctivales leur bénignité relative. Nous avons vu qu'en effet leur évolution est lente et que si la thérapeutique appropriée a été mise en œuvre rapidement, le pronostic est assez bénin. Mais on sait aussi que si cette lenteur d'évolution est d'un bon pronostic, il ne faut pas s'y laisser prendre, et que la tumeur, abandonnée à elle-même, s'accroit régulièrement et sans rémission.

B) *Nævo-Epithéliomas.* — On connait la gravité extrême des nævo-épithéliomas de la peau. Sans atteindre cette malignité, les nævo-épithéliomas de la conjonctive acquièrent cependant une malignité bien plus grande que les épithéliomas simples, en raison de leur évolution plus rapide, et surtout de leur aptitude à la récidive sur place et à la généralisation, qui constituent leur gros danger. Et ce que nous savons maintenant de la confusion entre sarcomes et nævo-épithéliomes nous confirme cette malignité, puisque pendant longtemps le diagnostic de sarcome entraînait d'emblée l'énucléation du globe.

C) *Sarcomes et autres tumeurs.* — (lympho-sarcome, angio-sarcomes, etc...) Nous savons qu'en général la malignité de ces tumeurs est très grande ; seuls, les sarcomes fuso-cellulaires, plus fibrillogènes, ont une évolution plus lente et une aptitude à l'essaimage moins marquée, selon la loi de Grynfeldt [61]. Nous connaissons pourtant leur rareté extrême au niveau de la conjonctive, mais aussi leur grande malignité et leur accroissement rapide.

2) CARACTERES MORPHOLOGIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET EVOLUTIFS

A) *Architecture.* — Ce que nous connaissons de l'architecture en général des tumeurs malignes au point de vue de leur pronostic se retrouve au niveau des tumeurs

malignes de la conjonctive : certaines de ces tumeurs, à architecture « typique » (Ménétrier [67]), reproduisant à peu près les rapports anatomiques existant normalement entre les divers groupes d'éléments composant le tissu d'origine, comme les épithéliomas, sont peu rapidement envahissantes et destructrices. D'autres, à architecture « atypique », où les éléments cancéreux et la charpente conjonctivo-vasculaire se trouvent mêlés sans proportion et sans ordre, comme les nævo-carcinomes, font preuve au contraire d'une malignité plus grande, d'une évolution et d'un essaimage plus rapide.

b) *Cytologie.* — Nous savons que les cellules d'une tumeur maligne, issues d'une cellule-souche, peuvent subir un degré de maturation variable, allant donc de la structure « indifférenciée » (état jeune, embryonnaire), à la structure « différenciée » (maturation, évolution normale de la cellule). Nous savons aussi que les tumeurs indifférenciées, n'ayant pas encore acquis les caractères et les aptitudes de la cellule-souche, sont moins malignes que les tumeurs différenciées dont les éléments ont acquis et peuvent extérioriser les caractères de la cellule-mère. Nous retrouvons ces notions au niveau de la conjonctive ; mais, comme nous l'avons vu et comme nous le verrons encore au cours de ce travail, les cancers de la conjonctive, tout en reproduisant les caractères des cancers d'autres régions, en particulier de la peau, sont loin d'en avoir la gravité et la malignité. L'épithélioma spino-cellulaire lui-même est peu malin et métastasiant, si bien que Lagrange considère même la présence des globes cornés comme un signe de bénignité.

Quant à l'aptitude secrétoire des cellules cancéreuses, elle est considérée par tous les auteurs qui l'ont étudiée au point de vue général, (Delbet [57], Perrot [68], Bertrand et de Nagy [53] en particulier) comme un facteur de bon pronostic. Nous n'avons trouvé que peu d'auteurs qui aient évalué cette muco-sécrétion du point de vue pronostique au niveau de l'œil. Lagrange pourtant est assez catégorique et la considère comme un élément favorable.

Enfin, la cytologie cancéreuse nous apporte un dernier facteur de pronostic : *l'activité reproductrice* des cellules. En principe, plus l'index caryocinétique de de

Nabias et Forestier [90] sera grand, plus la division des cellules sera active et plus la tumeur s'accroîtra rapidement.

c) *Stroma.* — L'étude de la stroma-réaction, qui a pris au cours de ces dernières années une importanec considérable dans l'étude de certaines tumeurs malignes, en particulier du sein (tables pronostiques de Roussy et Leroux [70, 127] n'a pas été jusqu'à présent réalisée complètement au niveau des cancers de l'appareil oculaire. On peut pourtant évaluer le pronostic d'une tumeur conjonctivale d'après la réaction de son stroma conjonctivo-vasculaire qui peut réaliser un véritable barrage à l'envahissement cancéreux, ou au contraire être inerte et se laisser déborder facilement. C'est ainsi que l'existence d'un stroma nécrotique, ou lâche, ou irrégulier, ou suppuratif, signe une défense faible et un accroissement probablement rapide. Au contraire, les cancers à stroma dense, à type de fibroblastose ou de sclérose, à membrane basale bien formée et parfois même épaissie, sont d'un bien meilleur pronostic et témoignent de la persistance de l'équilibre qui régente les tissus.

d) *Mode d'envahissement.* — Enfin l'aptitude envahissante des cancers de la conjonctive et du limbe peut nous éclairer sur leur plus ou moins grande malignité.

Il n'est pas inutile en effet de savoir comment va se propager un néoplasme du limbe :

1° *Propagation de proche en proche,* par le reste de la conjonctive bulbaire et palpébrale, aux paupières et au tissu celluleux de l'orbite. C'est la voie la plus rapide, la plus fréquente, et il est inutile d'insister sur les différentes modalités du pronostic selon les progrès plus ou moins grands de l'envahissement.

2° *Pénétration à l'intérieur du globe.* — Cette voie de propagation, bien plus rare et assez mal connue encore, a été bien étudiée par Lelaidier [64], qui, reprenant les idées de Lagrange [22], en a mis en évidence les différentes voies :

a) *Voie cornéenne.* — La tumeur, étalée de la conjonctive sur la cornée, en décolle parfois l'épithélium antérieur, s'insinue entre cet épithélium et la membrane de Bowmann ; le néoplasme infiltre ensuite les lamelles cornéennes, les disjoint et pénètre ainsi d'une manière insi-

dieuse, perpendiculairement, vers la membrane de Descemet.

Celle-ci offre une résistance encore supérieure à celle de la membrane de Bowmann et elle n'a été que rarement perforée.

b) *Voie scléro-cornéenne.* — Les lames de la cornée et celles de la sclérotique semblent avoir une fragilité spéciale au niveau de l'angle scléro-cornéen car dans toutes les observations rapportées, les auteurs ont vu l'invasion commencer par ce point.

Alors que la cornée est saine ailleurs, les lames sont déjà infiltrées dans la région de l'angle. De même, alors que la sclérotique est saine ailleurs, sur tout son pourtour on la voit atteinte dans la région de l'angle. Tandis que les lames de la cornée étaient à peine touchées par la néoplasie, les éléments cancéreux atteignaient parfois déjà le canal de Schlemm.

Cette invasion par la voie scléro-cornéenne progresse plus vite que l'envahissement par la cornée et réalise une atteinte plus précoce des milieux profonds du globe.

La progression des éléments néoplasiques à travers les lames de la cornée ne se fait pas par perforation des lamelles cornéennes et progression en avant après effraction de ces lamelles. Il semble bien, comme le décrit Lagrange, que ce soient les éléments néoplasiques de la région scléro-cornéenne qui réalisent la propagation en avant de la cornée. Les lames ne sont plus attaquées perpendiculairement et on conçoit que cette pénétration soit plus aisée. Cette hypothèse explique pourquoi on voit le plus souvent les nids cellulaires disposés entre les lamelles qui paraissent intactes. On trouve cet aspect particulièrement dans les cas ou l'invasion est peu accentuée; plus tard, les lamelles sont plus modifiées et cette disposition est moins nette.

Il y a donc, en résumé, deux voies de pénétration à travers le globe, cornéenne et scléro-cornéenne. La deuxième est la plus importante, l'autre n'est qu'accessoire et secondaire, et extrêmement rare.

Enfin, ayant passé la zone scléro-cornéenne, la tumeur peut se propager en avant, dans la chambre antérieure, par les espaces de Fontana et le canal de Schlemm ; ou bien les cellules néoplasiques peuvent être arrêtées par le tendon du muscle ciliaire et glisser entre ce muscle

et la sclérotique : le néoplasme se développe ainsi dans la choroïde et le corps vitré.

Il est inutile d'insister sur le danger et le pronostic défavorable de ces pénétrations intar-oculaires.

3° *Envahissement ganglionnaire.* — L'envahissement ganglionnaire ne peut pas nous fournir, au niveau de l'œil, les précieux renseignements qu'il nous donne au niveau des autres appareils, où un petit nodule cancéreux, presque invisible et à peine décelable à l'examen physique, s'accompagne déjà d'une adénopathie importante. Le ganglion rétro-auriculaire en effet ne montre son envahissement qu'à la période terminale d'un cancer oculaire, alors que celui-ci a déjà dépassé largement le stade limbique et para-limbique, et que son mauvais pronostic ne fait aucun doute.

4° *Enfin, la propagation au 2me œil,* est une éventualité extrêmement rare, les principales observations en ont été rapportées par Fuchs [59], Lopez de Andrade [65] et Mazzi [66].

Toutes ces notions pronostiques données par l'étude histologique des tumeurs conjonctivales semblent à première vue très complexes et très arides, et seul, semble-t-il, l'œil très exercé d'un anatomo-pathologiste averti pourrait les débrouiller et en donner une interprétation exacte. Il n'en est rien; l'étude des tests histologiques doit nous donner des directives pratiques très simples, et son but serait manqué si les cliniciens ne pouvaient rien y comprendre et si, seule, une petite classe de savants de laboratoire devait s'en servir, à l'exclusion de tous les autres.

Aussi, avant toute autre conclusion, nous essaierons d'établir un tableau pronostique des tumeurs malignes de la conjonctive d'après les tests histologiques.

Nous ne nous dissimulons pas d'ailleurs la précarité de cet essai et les difficultés de faire dès le début une synthèse exacte de toutes les indications pronostiques données par les tests. Il ne faut pas oublier que c'est la première tentative faite dans ce but, et comme telle, elle est forcément imparfaite. Quoi qu'il en soit, ce tableau concrétise l'ensemble des données fournies par l'examen de l'anatomo-pathologiste, et il nous semble qu'il peut être intéressant et utile aux cliniciens.

Tableau Pronostique des Cancers de la Conjonctive

d'après les Tests Histologiques

	FAVORABLE	DEFAVORABLE
I. — Espèce Tumorale.	Epithélioma	Naevo-Epithélioma
II. — Caractères Morphologiques, physiologiques et évolutifs A) *Architecture :*	Typique (Epithéliomas en principe)	Atypique (Noevo-Epithéliomas)
B) *Cytologie :*		
1) Caractères morphologiques	Indifférenciée - Epith. baso-Cel. - Epith. interm. ±	Différenciée : Epith. spino-cell. Epith. interm. ±
2) Caractères physiologiques	Muco-Sécrétion	Pas de muco-sécrétion
3) Activité reproductrice	Index caryocinétique faible	Index cariocinétique fort
C) *Stroma :*	Dense, fibreux ou scléreux Bonne membrane basale	Nécrotique, lâche, irrégulier suppuratif Mauvaise membrane basale
D) *Envahissement :*	En surface	Dès que l'épisclère est traversée

Il est bien entendu que, là encore, comme au point de vue général, un seul de ces tests, pris isolément, n'a aucune valeur, et que, seule, la synthèse anatomo-clinique, la coopération entre l'examen de laboratoire et l'examen clinique, prend à nos yeux toute son importance. Un épithélioma du limbe, à architecture typique, baso-cellulaire, à bon stroma, peut cependant être déjà presque incurable et incompatible avec la conservation du globe et même de l'orbite, à cause d'un examen trop tardif et d'un envahissement de la cornée, des membranes profondes et du tissu celluleux de l'orbite. Inversement, un nævo-carcinome, à architecture atypique, avec un stroma réagissant mal, peut cependant être très curable s'il est pris au début et si seule la couche superficielle de la conjonctive est atteinte.

D'ailleurs, là encore comme du point de vue général, il est bien entendu aussi que le terme de « favorable » veut dire simplement : tumeur plus facilement curable, et non tumeur sans aucune malignité. Mais, ici, à l'inverse de certains autres appareils, le terme de « défavorable » n'indique pas non plus une tumeur extrêmement maligne et envahissante : il n'y aurait pas, théoriquement, de tumeur maligne très grave au niveau de la conjonctive, si cette tumeur était prise à son extrême début. Mais nous savons tous que les malades viennent consulter beaucoup trop tard, surtout en Algérie.

En définitive, le gros élément de pronostic est donné par *l'espèce tumorale :* les épithéliomas du limbe, même spino-cellulaires, sont moins graves que les nævo-épithéliomas, en dehors de toute autre considération histologique autre que *l'envahissement* qui constitue un test anatomique et surtout clinique essentiel, réalisant la liaison entre l'anatomo-pathologiste et le clinicien.

II. — Les TESTS HISTOLOGIQUES DANS LA THERAPEUTIQUE DES CANCERS DE LA CONJONCTIVE

Evaluer le pronostic d'une tumeur maligne de la conjonctive ne sert à rien si le traitement de cette tumeur n'est pas mis en œuvre, immédiatement et correctement. La néoplasie la plus favorable, nous l'avons vu, progressera sur place ou essaimera à distance si on ne l'arrête pas dans son évolution.

Mais les cliniciens possèdent actuellement des méthodes de traitement nombreuses et variées, et il faut qu'ils en connaissent les indications très précises s'ils ne veulent pas s'exposer à des échecs et même à une aggravation de la tumeur. Certains cancers « fondent comme neige au soleil » sous l'influence des radiations alors que d'autres manifestent une radio-résistance absolue. Les uns se trouvent bien d'une exérèse chirurgicale alors que les autres répugnent absolument au bistouri qui constitue même pour eux un véritable danger et semble donner un coup de fouet à leur évolution.

« C'est donc dans un éclectisme raisonné que la thérapeutique anticancéreuse trouve aujourd'hui le meilleur de ses succès ». (J. MONTPELLIER [52]).

L'intérêt capital des tests histologiques réside justement dans la possibilité qu'ils nous donnent, dès maintenant, de savoir doser les différentes thérapeutiques, de poser les indications précises de chaque cas clinique en fonction de son étude anatomo-pathologique détaillée, d'atteindre en un mot le but rêvé : détruire la tumeur sur place, l'arrêter dans son évolution et éviter ses récidives.

Nous étudierons dans un chapitre préliminaire les différentes thérapeutiques actuellement à notre disposition pour le traitement des cancers conjonctivaux.

Puis nous examinerons les indications thérapeutiques posées par les tests histologiques.

α) LES DIFFERENTES METHODES THERAPEUTIQUES DES CANCERS DE LA CONJONCTIVE

1° La *chirurgie,* avec ou sans les petits moyens physiques qui la complètent : galvano-cautère, etc...

2° Le *radium* et la *radiothérapie.*

3° La *Diathermo-coagulation.*

4° *L'électrolyse.*

1° La Chirurgie

La chirurgie a été évidemment la première méthode thérapeutique employée, et nous la trouvons dans tous les traités classiques (Lagrange [22], Morax [34], Duverger [97], etc. L'exérèse chirurgicale au bistouri et aux ciseaux d'une petite tumeur de la conjonctive ou du limbe semble à première vue très facile, et on a l'impression d'avoir fait disparaître d'un coup la tumeur et tout danger futur. Certains auteurs conseillent de recouvrir la partie abrasée et de suturer la conjonctive loin de la base d'implantation ; d'autres la laissent sans suture.

Ainsi, l'exérèse chirurgicale semble-t-elle donner toute satisfaction au premier abord. Le malade s'en va, en apparence guéri de sa tumeur, et satisfait de s'en tirer à si bon compte. Mais constamment, six mois, un an après, nous le voyons revenir avec la même petite tumeur, récidivée sur place, irritée, proliférante, couvrant un espace plus grand de conjonctive, empiétant parfois sur la cornée, adhérente déjà à la sclérotique. Ainsi, quand on dépouille les innombrables observations publiées, on s'aperçoit que cette méthode met rarement à l'abri des récidives et des propagations plus ou moins tardives, et cela en dehors de toute considération de plus ou moins grande malignité histologique. Cela tient en grande partie aux difficultés que l'on éprouve d'obtenir une ablation totale de la surface d'implantation de la tumeur. En outre, nous verrons plus tard que l'exérèse chirurgicale constitue un véritable danger dans le traitement de certaines tumeurs (nævo-épithéliomes) où elle est actuellement condamnée absolument par tous les auteurs.

Devant ces récidives fréquentes dûes à l'ablation au bistouri, les auteurs ont pensé agir plus fort sur la racine du mal en cautérisant la base d'implantation au moyen des petits agents physiques : thermo-cautère, galvano-cautère, en dépassant largement la limite de la tumeur, et en suturant les deux lèvres de la conjonctive, quitte à faire au besoin une autoplasie conjonctivo-labiale (Rochon-Duvigneaud [122], Morax [113], Terrien [131]. Mais, outre que cette méthode ne dispense pas des récidives, il est bien établi actuellement qu'elle réalise une irritation manifeste de la tumeur sans parvenir à la détruire, qu'elle exagère même dans certains cas (nævo-épithéliomes) les mauvais résultats de l'exérèse au bistouri. Elle est donc à condamner dans la plupart des cas, à l'exception de certaines indications bien réduites et bien précises.

Quant à l'énucléation ou même à l'exantération totale de l'orbite pour une petite tumeur conjonctivale, c'est une opération difficile à faire accepter à un malade même quand elle s'impose, tant que la vision reste normale, surtout dans nos pays, et nous savons qu'elle reste longtemps normale ou peu diminuée. Cette intervention est préconisée par la majorité des auteurs classiques dès l'instant que l'on soupçonne l'atteinte des membranes profondes, et par là, une dissémination rapide du processus néoplasique. Le malheur est que, dans ces cas, le malade vient souvent consulter trop tardivement ; aussi, en dépit de l'énucléation, la tumeur continue à progresser.

Ainsi, l'ablation chirurgicale d'une tumeur de la conjonctive n'est-elle considérée maintenant que comme une opération d'attente, une méthode d'exception. Il nous reste maintenant à dire quelques mots de la *biopsie :* D'après ce que nous avons dit des inconvénients de la chirurgie, il semblerait que cette manœuvre, si essentielle pour le diagnostic histologique, s'avère comme dangereuse pour l'évolution de la tumeur. La biopsie est cependant toujours possible : les tumeurs de la conjonctive s'accroissent lentement, nous l'avons vu, et on pourra toujours la pratiquer *à la condition expresse* que le traitement complet la suive toujours de près. En tous cas, elle gagnerait à être faite au moyen du bistouri électrique qui évite tout danger de dissémination par ouverture des vaisseaux sanguins ou lymphatiques.

2° Le Radium et la Radiothérapie

Tout naturellement, devant les résultats thérapeutiques insuffisants et décevants obtenus par l'acte chirurgical, et devant les succès obtenus dès ce moment en cancérologie générale par la thérapeutique par les radiations, les auteurs ont été amenés à envisager l'action du radium et de la radiothérapie dans les tumeurs conjonctivales.

Il n'est pas de notre ressort de faire un chapitre complet de technique radiologique. Nous rappellerons simplement que l'on emploie également les rayons X durs, de courte longueur d'onde (quelques centièmes d'A), et les rayons γ du radium, à l'exclusion des autres (rayons de Bucky inefficaces, rayons mous trop nocifs, rayons α arrêtés par l'air). Les rayons X sont produits par l'absorption de rayons cathodiques sur un métal lourd, et obtenus le plus souvent grâce à une ampoule Coolidge, avec un potentiel supérieur à 200 kilovolts, pour éviter les rayons mous. Les rayons du radium sont produits, soit par le corps radio actif lui-même, très stable, soit par l'émanation du radium, qui a les mêmes effets, mais n'est pas stable. Il faut savoir aussi que les rayons X et Y du radium sont d'autant plus facilement absorbés par la matière que leur longueur d'onde est plus grande. Un faisceau complexe de radiations s'enrichit donc relativement en rayons de courte longueur d'onde par le passage dans la matière. On utilise ce fait en interposant entre la source et le sujet à traiter certaines matières, dites filtres, destinées à retenir les constituants mous, (de grande longeur d'onde), d'une radiation dont on craint les effets caustiques (Reiss [119]). Sans entrer dans les détails, toute le monde connaît les filtres d'aluminium et de cuivre des Rayons X, et les protecteurs en plomb doublé de cire (pour arrêter le rayonnement secondaire mou qui prend naissance dans le plomb), destinés à protéger les régions que l'on veut mettre à l'abri des radiations du radium.

On s'est vite rendu compte en effet que la thérapeutique par les radiations, si efficace contre les tumeurs malignes, était loin d'être sans danger ; qu'on se rappelle simplement les radiodermites terribles des premiers radiologues, dont plusieurs ont payé et paient encore de leur vie leur dévouement à la science. A ce point de vue,

l'œil est parmi les plus sensibles de tous les tissus et seul, un dosage et un filtrage judicieux des rayons employés parvient actuellement à éviter les lésions graves des radiations.

A cette occasion, nous avons revu ce qui a été publié depuis les vingt dernières années, aussi bien sous forme d'observations cliniques, que sous forme d'articles et de traités sur l'action des rayons sur l'œil. Au cours de ces dernières années, en effet, a paru toute une littérature concernant l'action des rayons X et du radium dans les traitements de l'œil lui-même, pour des tumeurs ou autres maladies oculaires, ou indirectement dans le traitement d'autres lésions de la tête, et les auteurs ont fait également un grand nombre d'études expérimentales sur les animaux.

D'après l'ensemble de ces travaux, on peut grouper l'action nocive des rayons sur l'œil en deux catégories qui se distinguent nettement entre elles :

1° Réactions passagères suivant immédiatement l'application du traitement.

2° Réactions durables ou définitives (lésions) se manifestant beaucoup plus tard, mais en rapport direct avec le traitement antérieur.

Première Catégorie. — Les tissus normaux de voisinage absorbent une partie des rayons X et du radium, et peuvent subir de ce fait des modifications variées :

a) Une *radiodermite des paupières* qui apparaît, dans le traitement par le radium, 8 à 12 jours après la dernière séance, et provoque la chute temporaire de l'épiderme. Dans les cas non infectés, la réparation de ce tissu commence aussitôt et s'achève en quelques jours. Il peut rester autour de cet épiderme renouvelé une auréole de pigmentation brune plus ou moins intense et de durée variable.

b) La *conjonctive* réagit à l'irradiation par une hyperémie généralement passagère. Cependant on a décrit des cas de conjonctivite rebelle (Wœlfflin [135]).

c) Les cils et les sourcils notablement moins radiosensibles que les cheveux et la barbe, tombent généralement après l'irradiation, mais repoussent en majeure partie au bout de quelques mois.

Depuis que nous savons manier convenablement les rayons X et le radium, ces complications, qui semblaient autrefois presque inévitables, (et qui d'ailleurs pouvaient être considérées comme insignifiantes par rapport aux résultats obtenus) ont presque totalement disparu actuellement. Une conjonctivite passagère et sans aucune suite grave, disparaissant totalement en peu de semaines, est le seul vestige éphémère que ces rayons laissent sur l'œil lorsque leur dosage a été fait correctement.

Deuxième Catégorie. — Elle comprend de véritables lésions, des perturbations fonctionnelles durables, ou même définitives.

a) *Le cristallin* est indiscutablement la partie de l'œil la plus sensible aux rayons. On trouve dans la littérature de très nombreux cas de cataracte consécutive aux traitements par les rayons et accusant toujours la même forme particulière et caractéristique (opacité du pôle postérieur ayant la forme d'une calotte avec de nombreuses vacuoles sous-capsulaires, limitée en avant de manière très nette), et tout à fait analogue aux cataractes expérimentales obtenues sur les animaux par Rohrschneider [123]. Le délai le plus court dans lequel la cataracte fut observée chez l'homme est de quatre mois (Von Hippel [134], Mac Kay [108]) et, normalement l'apparition se fait entre 5 et 10 ans. Cette complication peut se manifester seule, ou être accompagnée d'autres lésions. Stock et Lane [129] admettent une sensibilité individuelle du cristallin aux rayons : on a signalé en effet l'apparition d'une cataracte trois ans après l'application de 80 % de la dose érythémateuse (Scheerer [128]), tandis que des doses beaucoup plus fortes ont été supportées par d'autres malades sans provoquer ce genre de lésion (De Vries [91]).

On sait de plus (Gunsett et Meyer [101]) que l'application des rayons X en dose fractionnée et étalée dans le temps est dangereuse, parce qu'il faut des doses beaucoup plus fortes qu'en application unique. C'est ainsi qu'en répartissant la dose épilatoire sur quatre semaines, on produit une cataracte sans épilation, alors que normalement la dose épilatoire est également celle qui produit la cataracte (Rohrschneider [124]).

Il faut donc admettre que le cristallin, qui est dépourvu de vaisseaux, cumule sans perte toutes les doses ap-

pliquées, à l'encontre des tissus nourris par des vaisseaux sanguins qui cumulent les doses avec perte, c'est-à-dire qui arrivent à se débarrasser, par leur métabolisme très actif, d'une partie du produit toxique qui leur a été fourni lors de chaque irradiation.

A l'encontre de cette opinion, Dollfus et Hudelo [92], d'après une observation toute récente, pensent au contraire qu'une irradiation massive ou concentrée en peu de jours est plus dangereuse pour le cristallin qu'une irradiation étalée sur un temps plus long.

b) Le deuxième genre de lésions définitives sont les *lésions vasculaires* du type de la *dégénérescence endothéliale*. Ces lésions sont surtout étudiées dans la conjonctive (Birch-Hirschfeld [81]), dans laquelle les vaisseaux affectent une forme en tire-bouchon, présentant tantôt des étranglements, tantôt des dilatations. Les modifications isolées à la conjonctive ne présentent aucune gravité, mais elles s'accompagnent le plus souvent d'autres lésions vasculaires.

C'est par des lésions vasculaires profondes qu'on essaie d'expliquer l'apparition du *glaucome* comme complication du traitement par les rayons. On a décrit des augmentations de tension passagères (Kummel in thèse Bronstein [1]) et chroniques, conduisant à l'énucléation (Birsch-Hirschfeld [81], Regaud [117], Peter [116], Knapp [103]), ou à la cécité (Stock [130]). Dans la majorité des cas, les yeux atteints de glaucome présentent encore d'autres signes de lésions dûes aux rayons, notamment des lésions de la cornée, de l'iris et du cristallin. Il est peu vraisemblable (Rohrschneider [124]) qu'un œil jusque-là normal puisse être atteint de glaucome à la suite de l'action d'une dose de rayon inférieure à celle qui produit une lésion cornéenne, et il s'agit probablement d'yeux déjà prédisposés au glaucome. Il est juste de dire d'ailleurs que cet accident est heureusement très rare et qu'il est presque toujours dû à un surdosage, (Birch-Hirschfeld [81]), qui doit toujours être évité.

Malgré ces nombreux accidents, dont la plupart peuvent être évités actuellement grâce à un dosage minutieux, et qui, d'ailleurs, ne sont pas à comparer au danger d'un cancer, les rayons X et le radium ont rendu des services inestimables dans le traitement des tumeurs

malignes de la conjonctive et du limbe. Nous verrons pourtant que si de nombreuses tumeurs réagissent parfaitement bien aux rayons, certaines autres manifestent une radio-résistance très marquée, au moins classiquement.

3° La diathermo-coagulation

La diathermie chirurgicale ou diathermo-coagulation est une des plus intéressantes applications de l'emploi des courants à haute fréquence en thérapeutique. Elle a permis en Ophtalmologie la guérison de bien des tumeurs que le bistouri ou les rayons n'auraient pu traiter.

On sait que l'action caractéristique de la diathermie est l'élévation de température dont les tissus sont le siège quand ils sont traversés par des courants de haute fréquence à oscillations électriques non amorties. La quantité de chaleur ainsi dégagée dans les conducteurs vivants est d'autant plus forte que l'intensité du courant est plus grande, que la résistance des tissus est plus élevée et que la durée du passage du courant est plus grande (Bordier [83]). Si donc on augmente la résistance des tissus en conduisant le courant sur une toute petite section, une pointe métallique fine en particulier, la densité du courant devient très grande, et l'élévation de température dégagée au point de contact (alors que l'électrode elle-même ne change pas de température) est telle que les albuminoïdes vont être rapidement coagulées, et il va se produire des phénomènes considérables de disruption et de coagulation des tissus dont le mécanisme a été bien étudié par Champy et Heitz-Boyer [85]. Une électrode diathermique dépourvue de tout tranchant permet de couper les tissus sans effort et d'obtenir des sections nettes comme avec un instrument tranchant, d'où le nom de « bistouri électrique » que l'on a donné à cette méthode.

Il est bien évident que la diathermo-coagulation présente des avantages considérables sur le bistouri simple:

1° Elle produit elle-même la stérilisation des tissus à détruire, sous l'influence de la chaleur qui se développe dans les tissus ; elle évite du même coup le danger d'infection, les pansements trop fréquents.

2° Les différentes parties d'une tumeur sont facilement et complètement détruites par la diathermie, et cet avantage est dû au fait que la coagulation n'est pas uniquement localisée aux cellules que touche le « couteau » diathermique, mais se produit dans la profondeur des tissus sous-jacents, et c'est le gros avantage de cette méthode sur le bistouri simple, et même sur le galvanocautère.

3° La récidive et les métastases sont bien moins à redouter après la coagulation qu'après l'opération sanglante. Cela ressort du fait que les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, au lieu de rester béants pendant l'opération, sont maintenant obstrués par la production de caillots qui se forment au fur et à mesure qu'un vaisseau, quelles que soient sa forme et sa section, est rencontré. Il résulte de là que la dissémination des germes cancéreux ne peut à peu près pas se faire pendant une application de diathermie, contrairement à ce qui se passe dans une intervention chirurgicale.

4° La durée d'une intervention par la diathermie est toujours très courte ; pour une petite tumeur de la conjonctive, quelques minutes, quelques secondes même suffisent.

5° Le choc opératoire ne se produit jamais après une intervention par la diathermie, et cela aussi nous intéresse car on sait le danger des grandes exantérations pour une tumeur conjonctivale récidivée et ayant gagné l'orbite. Cet avantage sur l'opération sanglante tient certainement à ce que le malade n'est pas privé d'une partie de son sang, par suite de l'hémostase parfaite assurée par l'effet thermique du courant. L'absence de choc doit aussi être attribuée en partie à la rapidité de l'opération.

6° La diathermo-coagulation laisse après elle une cicatrice souple, lisse et très peu rétractile ; et cela a son importance au niveau de la conjonctive.

7° Enfin, on peut sans danger répéter l'opération autant de fois que cela devient nécessaire.

Il est juste de dire aussi qu'en regard de ces avantages, certains *inconvénients* sont à redouter :

1° La diathermo-coagulation n'a pas d'action élective sur les tissus néoformés, et peut donc porter sur les tis-

sus sains... L'habitude, la grande habileté d'un opérateur expérimenté peuvent éviter cette faute de technique. En tous les cas, les tissus ainsi coagulés se cicatrisent facilement et souplement, sauf parfois quand l'électrode a été appliquée trop fortement en un point et trop longtemps, et des adhérences et des rétractions sclérales peuvent suivre cette manœuvre.

2° Il peut se former des hémorragies secondaires quand l'escarre, produite par la diathermie, est voisine d'un gros vaisseau, et que, quelques jours après l'intervention, elle se détache.

Si, finalement, on fait la comparaison des avantages et des inconvénients de la diathermo-coagulation, on s'aperçoit vite que ceux-ci ne sont pratiquement pas à considérer. La diathermo-coagulation est une méthode parfaite : elle enlève toutes les tumeurs, depuis le plus petit noyau conjonctival jusqu'au bloc rigide envahissant l'orbite, rapidement, sans hémorragie, sans risque de dissémination ; elle laisse après elle une cicatrice souple et non rétractile. Son seul danger est qu'elle est très énergique et non élective des tumeurs, elle doit donc être employée par un opérateur expérimenté, au courant des différentes réactions de son appareil et du dosage précis à employer, et assez habile pour ne tailler que le minimum de tissu sain.

On pourra donc l'employer curativement pour toutes les tumeurs conjonctivales, à l'exclusion de celles qui envahissent trop la cornée et les membranes profondes, en raison de ce danger signalé plus haut. En tous cas, elle a à son actif la guérison des tumeurs radio-résistantes et intouchables par le bistouri, nous voulons parler des nævo-épithéliomes qui, nous le savons, en sont la principale indication.

4° L'électrolyse

L'application du courant continu au traitement des tumeurs est assez récente, et, depuis 1925, ses modalités n'ont pas varié.

On sait qu'on a l'habitude de réunir en médecine sous le nom d'électrolyse, les effets obtenus grâce aux dégagements des ions venus de l'organisme au niveau d'électrodes solides, c'est-à-dire les *effets polaires de contact*

(Laquerrière [106]). Pour une intensité variable de 2 à 6 milliampères, on assiste au contact des électrodes à des phénomènes de coagulation, notamment des globulines, et à une destruction des membranes cellulaires. L'action prolongée de l'anode produit une escharre sèche, adhérente, et des phénomènes de coagulation qui pénètrent dans la profondeur des tissus ; la cicatrice finale est généralement dure et rétractile. Au pôle négatif au contraire, l'action de la soude formée au contact de l'électrode se traduit par une sclérolyse, et l'escarre molle et non adhérente aboutit à une cicatrice souple et régulière ; aussi emploie-t-on toujours *l'électrolyse négative*, au moyen d'une électrode de métal noble, en forme d'aiguille pour augmenter la condensation du courant.

La technique, qui semble à première vue assez longue et compliquée, est en réalité assez facile :

En dehors des limites de la tumeur, on fait d'abord une série de piqûres électrolytiques. L'aiguille de platine reliée au pôle négatif est enfoncée perpendiculairement à la surface de la conjonctive, puis inclinée de façon à passer en tissu sain, sous les limites profondes de la tumeur. Ces piqûres sont distantes de 5 m/m environ, et conduites de telle façon qu'elles constituent en tissu sain un réseau encerclant complètement la lésion, aussi bien en surface qu'en profondeur. Le pôle positif est placé le plus près possible de la région traitée ; l'intensité varie entre 3 et 6 milliampères. On peut employer plusieurs aiguilles pour aller plus vite ; la douleur n'est pas sensiblement augmentée.

Trois ou quatre jours plus tard, on fait une seconde séance analogue à la précédente, mais en enfonçant l'aiguille dans l'espace resté libre entre chacune des piqûres précédentes.

On cherche à obtenir, soit l'escarre immédiate, soit plutôt la sclérose profonde des tissus sains tout autour de la tumeur, de façon à effectuer un barrage de défense, avant d'attaquer la lésion elle-même (Belot [79]). C'est le premier temps de l'électrolyse.

Quand on est sûr d'avoir provoqué le barrage, ce qu'indique la résistance des tissus à l'attouchement et à la piqûre, on passe au second temps. L'aiguille est enfoncée dans les mêmes conditions, aux limites de la tumeur avec le tissu sain.

Enfin, dans un 3me temps qui commence généralement 12 ou 15 jours après le début du traitement, on attaque par des piqûres serrées d'électrolyse l'ensemble de la tumeur, en allant toujours de la profondeur vers la périphérie. Enfin la destruction des pigments nécessitera parfois des piqûres terminales très superficielles qui, seules, détermineront des petites escharres sans importance.

Ce n'est que dans le cas de toutes petites tumeurs que l'on emploiera la méthode en un seul temps, au moyen d'aiguilles électrolytiques poussées en tissu sain et passant « en corbeille » au-dessous de la tumeur (Belot et Aimard [78], Mawas [109]).

Telle est la technique de l'électrolyse négative des tumeurs conjonctivales. On lui reproche plusieurs inconvénients : Elle est d'abord beaucoup plus longue que la diathermo-coagulation : un caillot formé en quelques secondes par cette méthode mettra 10 minutes à s'agglutiner par l'électrolyse.

Elle est ensuite assez douloureuse par elle-même, et sa lenteur d'application et la nécessité de la faire souvent en plusieurs temps la font difficilement tolérer par les malades.

Elle est enfin inapplicable aux tumeurs d'une certaine importance, et aux tumeurs qui sont déjà adhérentes à la sclérotique ou qui ont envahi la cornée, à cause de l'impossibilité de faire pénétrer à ce moment les aiguilles électrolytiques en tissu sain.

Malgré ces inconvénients, l'électrolyse est cependant une bonne méthode thérapeutique des *petites* tumeurs conjonctivales *superficielles*, et ses meilleures indications sont les petits nævi pigmentaires de la conjonctive (d'un volume inférieur à un petit pois), que l'on voit s'accroître, s'irriter et dégénérer en nævo-carcinomes, et qui, nous le savons, sont réfractaires au bistouri et aux radiations.

Telles sont les différentes méthodes thérapeutiques actuellement à notre disposition pour le traitement des tumeurs malignes de la conjonctive.

Nous allons maintenant étudier les principales indications de ces thérapeutiques qui nous seront données par les tests histologiques et l'examen anatomo-pathologique soigné de ces tumeurs.

b) LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES TESTS HISTOLOGIQUES

Nous adopterons pour notre étude le plan que nous avons déjà suivi pour les indications pronostiques des tests :

1° *Espèce tumorale.*

2° *Caractères morphologiques, cytologiques et évolutifs :*

a) Architecture.

b) Cytologie.

c) Stroma.

d) Mode d'envahissement.

1° ESPECE TUMORALE

1) *Epithéliomas.* — Nous avons vu que les épithéliomas de la conjonctive et du limbe étaient caractérisés par un pronostic très favorable, dû à leur lenteur d'évolution et à leur inaptitude à l'essaimage. Mais seul un traitement correct et surtout précoce peut éviter leur accroissement et l'atteinte du globe.

Les épithéliomas sont les plus faciles à traiter des tumeurs conjonctivales ; ils peuvent en effet relever des quatre thérapeutiques que nous avons envisagées.

Les épithéliomas relèvent de la *chirurgie* dans certains cas très précis, sans que cette méthode soit dangereuse pour eux comme pour les nævo-carcinomes. Cette chirurgie, nous l'avons vu, qui semble donner toute satisfaction au premier abord, mais qui met rarement à l'abri des récidives et des propagations plus ou moins tardives, sera employée dans les seuls cas où l'on aura à faire l'ablation d'une tumeur *toute petite*, à son extrême début, (l'ablation chirurgicale large jouant le rôle de la biopsie) ; et l'énucléation pour un épithélioma ayant envahi le globe par les processus que nous avons déjà indiqués. A l'exception de ces indications bien précises, l'ablation chirurgicale des épithéliomas conjonctivaux

est le plus souvent dangereuse. La thermo et la galvano-cautérisation sont en tous cas toujours à rejeter.

Les épithéliomas relèvent de la *thérapeutique par les radiations*, à l'opposé encore des nœvo-carcinomes. A cet égard, les épithéliomas de la conjonctive palpébrale se distinguent de ceux de la conjonctive bulbaire : on sait en général que les épithéliomas cylindriques sont beaucoup moins radio-sensibles que les épithéliomas malpighiens. On se gardera donc d'employer le radium ou la radiothérapie pour traiter les épithéliomas de la conjonctive palpébrale (c'est d'ailleur la seule fois où nous les signalons particulièrement, car il sont très rares et peu intéressants).

Dans tous les cas d'épithéliomas de la conjonctive bulbaire superficiels ou ayant envahi légèrement la cornée ou le limbe, on emploiera le radium de préférence à la radiothérapie, à cause de la meilleure possibilité d'obtenir un rayonnement appliqué exactement au point à traiter et moins pénétrant, et de la facilité d'application et de surveillance. La statistique de King [102] et celle Paulin et Dupuy-Dutemps [114] sont assez probantes de l'excellence de la méthode. La meilleure technique actuelle est d'inclure le radium dans un masque de cire moulé sur le malade, avec naturellement toutes les précautions que nous avons déjà décrites pour éviter les accidents secondaires.

On emploiera la radiothérapie dans les cas plus profonds, dans certains cas d'épithéliomas ayant envahi déjà profondément la cornée, le limbe, les membranes profondes, et où le malade refuse l'énucléation à cause de la conservation de sa vision. On l'emploiera aussi toujours comme traitement complémentaire, pour irradier largement quelques jours après l'intervention, une région orbitaire ou crânienne dans laquelle on a pu voir des infiltrations après une énucléation ou une exantération de tout le contenu orbitaire.

Les épithéliomas sont aussi justiciables de la *diathermo-coagulation*. Nous avons vu cependant que cette méthode, au contraire des radiations, n'est pas sélective des tissus néoformés et qu'elle est très énergique. On pourra donc l'employer pour les épithéliomas conjonctivaux superficiels, non adhérents à la sclérotique. On ne pourra pas l'utiliser pour les épithéliomas déjà adhérents à la

sclérotique, au limbe, à la cornée, à cause du danger de la destruction ou de la rétraction des tissus sains par une application trop énergique. Mawas [109] a publié pourtant une observation d'épithélioma ayant envahi la cornée et traité par la diathermo-coagulation, et dans lequel la restitution presque intégrale de la transparence de la cornée a été obtenue et restait acquise 3 mois après le traitement. La méthode est pourtant trop récente pour en faire une règle absolue dans tous les épithéliomas de la conjonctive et du limbe, ce qui est regrettable car ses avantages sont des plus intéressants.

Enfin les épithéliomas peuvent aussi relever de *l'électrolyse négative*. Mais nous avons vu que la méthode est longue, assez douloureuse, et qu'elle ne s'applique qu'aux tumeurs toutes petites et toutes superficielles. Comme par ailleurs nous possédons d'autres méthodes qui ont les mêmes indications et qui sont plus faciles d'application, on emploie rarement l'électrolyse négative pour le traitement des épithéliomas conjonctivaux.

Ainsi les épithéliomas semblent, parmi toutes les tumeurs de la conjonctive, être celles qui sont les plus faciles à traiter, à cause de leur aptitude à réagir favorablement aux principales méthodes thérapeutiques que nous connaissons actuellement. Ces méthodes, il ne faut pas les employer en aveugle, il faut savoir au contraire les doser selon les divers cas rencontrés, et nous verrons plus tard tout l'intérêt que présente à ce point de vue le mode d'envahissement.

2° Nævo-Epithéliomes et Mélanomes

Au contraire des épithéliomas, les nævo-épithéliomes qui jouissent déjà d'un pronostic plus défavorable, sont très délicats à traiter correctement. C'est surtout à eux que s'applique la nécessité d'une thérapeutique exacte et suffisante dès le début, si on ne veut pas aboutir à des catastrophes. Nous savons déjà, et nous le verrons plus en détail tout à l'heure, qu'ils répugnent absolument au bistouri et aux radiations, qui leur donnent même un coup de fouet (au moins classiquement). Aussi est-il nécessaire d'envisager ici le traitement des nævi, pig-

mentaires ou achromes, qui constituent le type des états précancéreux et doivent être envisagés le plus sérieusement possible (Montpellier [111]).

Il importe donc de savoir si, avant toute tendance à la dégénérescence, un nævus doit être traité. Le mieux, de l'avis de tous les auteurs, est de ne pas y toucher, et en principe tout petit nævus stationnaire, quiescent, doit être respecté (Monthus [32], Belot et Nahan [79], Mawas [109], Veil [75]). Si pourtant, pour des raisons d'esthétisme ou de prophylaxie anticancéreuse, un nævus pigmentaire plan ou saillant doit être traité, *l'électrolyse négative* est considérée par les mêmes auteurs comme la méthode de choix. Elle doit être pratiquée à intensité suffisante pour modifier par sclérose les éléments de la tumeur, sans arriver à la destruction escarrotique que certains auteurs conseillent au niveau de la peau. Elle donne ainsi une cicatrice souple, non rétractile, et très esthétique. L'exérèse chirurgicale peut être essayée, mais à condition d'être très large, ce qui n'est pas toujours possible. De toute façon, il y a des méthodes qui doivent être absolument prohibées, ce sont le cautère (thermo ou galvano-cautère) et les caustiques, et d'une façon générale toutes les méthodes irritantes, auxquelles on a vu parfois succéder des désastres. Quant à la radiothérapie ou à la radiumthérapie, elles ne donnent aucun résultat et doivent elles aussi être rejetées. En dehors de leur inactivité absolue, elles peuvent, par des irritations répétées si le traitement est longtemps poursuivi dans des conditions de technique imparfaite, provoquer la dégénérescence de ces nævi ; les radiations auront eu dans ces conditions la même action irritative que le cautère ou les caustiques.

Dès que l'on voit un petit nævus épibulbaire s'accroître, s'irriter, se vasculariser abondamment, c'est qu'il est en pleine voie de dégénérescence, et il faut le traiter alors comme un véritable nævo-épithéliome.

De l'avis général, le nævo-épithéliome répugne à *l'ablation chirurgicale*. Même large, elle ne semble pas avoir été jusqu'ici suivie de résultats heureux. Il existe bien (in thèse de Veil [50]) quelques cas de guérison, mais ils sont peu nombreux et en général l'intervention est suivie d'une récidive rapide in situ et même de métastases. Il semble donc pour le moment que l'exérèse chi-

rurgicale ne constitue qu'un pis-aller et qu'elle ne doit être considérée que comme une méthode d'exception. Naturellement, la chirurgie trouvera toutes ses indications pour l'énucléation d'un globe envahi par un nævo-épithéliome, sans aucune propagation orbitaire. Mais l'exantération de l'orbite au bistouri, pour un nævo-épithéliome ayant envahi le tissu celluleux, sera extrêmement dangereuse en raison des voies qu'elle ouvre à la dissémination et à la généralisation, et devra toujours céder la place au bistouri électrique.

La *radiothérapie* est considérée classiquement comme inefficace et même dangereuse dans le traitement des nævo-épithéliomes. Pour la plupart des auteurs, non seulement elle ne guérirait pas ces tumeurs, mais même déterminerait ou faciliterait les métastases. Pourtant certains auteurs sont revenus sur cette question, et ont vu certains résulats radiothérapiques favorables (Stock [129], Von Hippel [134], Grier [99], Robinson [120]). Il est certain que la technique radiothérapique a fait d'énormes progrès au cours de ces dernières années. Si, par suite des circonstances, on est obligé d'employer la radiothérapie pour traiter un nævo-épithéliome du limbe, il faut se rappeler en tous cas que toute méthode employant des petites doses ou des doses plus élevées de rayons non sélectionnés reste inutile, sinon dangereuse. Les nævo-épithéliomes justiciables de la radiothérapie devront être irradiés avec un rayonnement très pénétrant d'emblée (200.000 volts de tension au minimum, filtration de 1/2 $^{m}/^{m}$ de cuivre ou de zinc). Mais, de toute façon, nous répétons que le traitement radiothérapique des nævo-épithéliomes est une méthode d'exception, comme la chirurgie.

La *diathermo-coagulation* et *l'électrolyse négative* constituent les deux méthodes de choix du traitement des nævo-épithéliomes. Toutes deux donnent des résultats excellents : ablation totale de la tumeur sans risque de généralisation ni de récidive, cicatrice souple, non rétractile et très esthétique. La diathermo-coagulation a sur l'électrolyse l'avantage d'être très rapide, peu douloureuse, et surtout de pouvoir s'appliquer à des tumeurs de surface plus considérable. Mais toutes deux ne peuvent s'appliquer qu'à des nævo-épithéliomes pris au début, superficiels, mobiles sur l'épisclère, n'ayant envahi ni la cornée, ni la sclérotique, et nous avons vu pourquoi.

La diathermo-coagulation a enfin une deuxième application majeure : c'est le traitement des grands envahissements orbitaires d'un nævo-carcinome, au moyen de l'exantération de tout le contenu orbitaire au bistouri électrique, et cette intervention constitue une de ses meilleures indications, grâce au danger de généralisation qu'elle parvient à éviter.

Nous voyons donc que la thérapeutique des nævo-épithéliomes est très délicate, et nous insisterons ici, plus que pour toute autre tumeur maligne, sur la nécessité d'un examen précoce qui pourra dicter un traitement approprié et d'emblée efficace, seule garantie de succès et de conservation de la vision ou même de la vie.

3° Sarcomes et autres tumeurs

Nous avons vu qu'elles étaient si rares qu'elles constituaient des trouvailles de laboratoire. De toute façon, leur traitement suivra les mêmes règles :

— Tumeur encore superficielle et mobile sur la sclérotique :

= diathermo-coagulation ;
= pas de chirurgie ni de radiations.

— Tumeur adhérente et envahissant le globe :
= énucléation.

— Tumeur envahissant l'orbite :
= exantération orbitaire au bistouri électrique ;
= radiothérapie secondaire, (peu de succès).

2° CARACTERES MORPHOLOGIQUES, CYTOLOGIQUES ET EVOLUTIFS

Tous ces caractères ne peuvent pas nous servir également de tests thérapeutiques, au même titre qu'ils nous ont servi de tests pronostiques. Au niveau de la conjonctive, en effet, à l'inverse de certains autres appareils, l'architecture des tumeurs est bien définie et invariable, presque inséparable de l'espèce tumorale. De même, le stroma dont les réactions nous sont utiles au point de vue pronostique, est trop faible au niveau de la conjonctive pour pouvoir nous servir de test thérapeutique. Les tests thérapeutiques les plus importants sont donc constitués au niveau de la conjonctive par l'espèce tumorale que nous avons envisagée en détail. Cependant, nous nous arrêterons un peu sur la *cytologie*, dont l'étude peut nous servir dans la conduite de la thérapeutique radiothérapique des épithéliomas, et surtout sur le *mode d'envahissement* qui constitue là encore notre meilleur test, celui qui fait la liaison entre l'anatomo-pathologiste et le clinicien, et qui nous permettra de dresser un tableau thérapeutique de toutes les tumeurs conjonctivales.

1) Cytologie :

L'étude de la cytologie d'un épithélioma du limbe nous donne de précieux renseignements sur sa nature et son comportement vis-à-vis des radiations :

On sait qu'en général les cellules cancéreuses sont d'autant plus sensibles aux radiations qu'elles se rapprochent davantage de l'état embryonnaire. Le rapport nucléo-protoplasmique de Dominici [93, 94, 95] et l'indice de Broders [84] nous donnent des mesures très précises du rapport du nombre des cellules épithéliales différenciées à celui des cellules indifférenciées. Si on applique ces notions générales aux épithéliomas de la conjonctive, on verra très aisément que les épithéliomas baso-cellulaires, peu évolués, réagiront beaucoup mieux aux radiations que les épithéliomas spino-cellulaires très différenciés, et qu'il sera donc inutile d'appliquer un traitement radio ou radiumthérapique à ceux-ci. Quant aux épithéliomas métatypiques, ils réagiront d'autant moins qu'ils se rapprocheront plus du type épidermoïde, très différencié.

Quant à l'activité reproductrice des éléments d'un épithélioma conjonctival, elle pourra aussi nous être utile: on sait que les expériences de Bohn [82] et de Perthes [115] ont démontré la vulnérabilité particulière aux rayons de l'élément cellulaire en voie de division. La loi de Bergonie et Tribondeau [80] traduit par ailleurs la corrélation entre la fragilité roentgenienne des cellules et leur activité reproductrice : un élément est d'autant plus sensible aux rayons qu'il est attaqué plus près de sa phase de division. Le rythme de division étant particulier à chaque tumeur, et fort variable selon les cas, la durée de sensibilité est donc variable. Dans la thérapeutique par les radiations, il apparaît donc logique de faire agir celles-ci durant un temps approprié à l'avenir cinétique de tous les éléments-souches, d'où l'utilité de connaître la fréquence des caryocinèses, c'est-à-dire l'index caryocinétique de De Nabias et Forestier [90]. Quand les mitoses sont fréquentes l'index est dit fort et varie de 1/50 à 1/100 : il suffit d'un temps assez court d'irradiation, qui bloquera d'un coup toutes les mitoses. Quand l'index est faible, 1/250 à 1/300, la durée d'irradiation doit être prolongée. C'est un petit détail thérapeutique, mais il peut avoir toute son importance dans le traitement radiothérapique des épithéliomas conjonctivaux.

2) Mode d'envahissement :

Enfin, le mode d'envahissement constitue le meilleur test thérapeutique à notre disposition. Nous l'avons déjà envisagé en quelque sorte à propos de l'espèce tumorale, à propos du traitement des épithéliomas, des nævo-épithéliomas et des autres tumeurs. Aussi pouvons-nous envisager le traitement de toutes les tumeurs malignes de la conjonctive d'après ce test anatomo-pathologique et clinique en même temps.

Tableau Thérapeutique des Cancers de la Conjonctive

d'après le Mode d'Envahissement

	Epithélioma baso-cellulaire	Epithélioma spino-cellulaire	Epithélioma métatypique	Nævo-Epithéliome
1) Tumeur petite superficielle, n'ayant pas envahi la cornée, et mobile sur la sclérotique.	Diathermo-Coagulation Electrolyse Chirurgie large	Diathermo-Coagulation Electrolyse Chirurgie large	Diathermo-Coagulation Electrolyse Chirurgie large	Diathermo-Coagulation Electrolyse
2) Tumeur plus volumineuse. ayant envahi la cornée et le limbe et adhérente à la sclérotique.	Radium	Enucléation Si refus : Radium ?	Radium ±	Enucléation Si refus : Radiothérapie ?
3) Tumeur ayant franchi le limbe et envahi les membranes profondes.	Enucléation Si refus : Radiothérapie	Enucléation Si refus : Radiothérapie ?	Enucléation Si refus : Radiothérapie ±	Enucléation Si refus : Radiothérapie ?
4) Tumeur ayant envahi l'orbite.	Exantération par diathermo-coagulation. Radiothérapie secondaire	Exantération par diathermo-coagulation Radiothérapie secondaire?	Exantération par diathermo-coagulation Radiothérapie secondaire ±	Exantération par diathermo-coagulation Radiothérapie secondaire?

Nous n'avons envisagé dans ce tableau que les épithéliomas et les nævo-épithéliomes, qui, on l'a vu, sont les seules tumeurs malignes intéressantes de la conjonctive et du limbe.

Nous avons énuméré, dans le premier paragraphe (tumeurs petites et superficielles) les différents traitements dans l'ordre de préférence et non dans l'ordre chronologique d'emploi.

Il est bien entendu que, là aussi, ce sont des indications générales, et que chaque cas particulier pourra dicter une thérapeutique particulière.

Pris comme tels, les tests histologiques, caractérisés surtout par *l'espèce tumorale* et le *mode d'envahissement,* acquièrent à nos yeux, on le voit, une importance capitale pour la thérapeutique des tumeurs malignes de la conjonctive et du limbe.

CHAPITRE V

Conclusions

CONCLUSIONS

1. — La formation de tumeurs malignes au niveau de conjonctive et du limbe est expliquée par l'histologie normale de cette muqueuse.

2. — Parmi les différentes tumeurs malignes rencontrées à ce niveau, les plus fréquentes et les plus intéressantes sont sans contredit les épithéliomas et nævo-épithéliomes (ou plus exactement les mélonomes).

3. — Il existe dans la pratique cancérologique générale certains tests histologiques de plus ou moins grande malignité et de plus ou moins fortes réactions possibles aux différentes thérapeutiques. Ces tests sont caractérisés par l'espèce tumorale et par les caractères morphologiques, phisiologiques et évolutifs de la tumeur (architecture, cytologie, stroma, mode d'envahissement).

4. — Au point de vue du pronostic des cancers de la conjonctive et du limbe, l'étude de tous ces tests nous donnera de précieux renseignements sur la malignité et l'évolution de ces tumeurs.

5. — C'est surtout au point de vue du traitement que l'étude des tests histologiques nous fournira des indications très précises, et parmi eux, l'espèce tumorale et le mode d'envahissement seront les plus précieux et pourront nous dicter notre ligne de conduite.

6. — Il faut en tous cas insister sur la nécessité d'un examen précoce, car une petite tumeur de la conjonctive et de la région limbique est toujours complétement curable avec les méthodes thérapeutiques modernes, alors qu'un cancer déjà évolué n'est plus compatible avec une guérison conservatrice.

Bibliographie

Bibliographie

I. — ANATOMIE ET HISTOLOGIE DE LA CONJONCTIVE

1 BRONSTEIN. — Les épithéliomas de la conjonctive bulbaire et de la cornée et leur traitement. — *Thèse Paris,* 1933.

2 HENLE. — *Hand. d. Syst . Anat. d. Mensch.* Brauschweig, 1866, (in *Traité d'Ophtalmologie,* Paris, Masson, 1939, T. I., page 287).

3 KRAUSE et FISCHER. — *Der Anat. G.,* Genève 1905, page 140 (In *Traité d'Ophtalmologie,* Paris, Masson 1939, T. I, page 287).

4 MASSON (P). — *C. R. Soc. Biol.* LXXV, 1913, p. 210.

5 MINOT. — De l'épithéliome du limbe scléro-cornéen, *Thèse de Lyon,* 1931.

6 PERGENS (E). — *Annales d'oculistique,* LXX, 1898, p. 42.

7 REDSLOB (E). — Etudes sur l'origine du pigment de la conjonctive. *Ann. d'Oc.,* CLXII, 1925, p. 368.

8 REDSLOB (E). — Etudes sur le pigment de l'épithélium conjonctival et cornéen. — *Ann. d'Oc.,* CLIX, 1922, page 523.

9 WINCKLER (G.) — Anatomie et histologie de l'orbite et des annexes du globe oculaire. In *Traité d'Ophtalmologie,* Paris, Masson, 1939, T. 1, p. 280.

II. — CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS MALIGNES DE LA CONJONCTIVE

10 BEAUVIEUX et MURATET. — Les tumeurs de la caroncule lacrymale et du repli semi-lunaire. — *Arch. d'Ophtalm.* XXXIII, 1916, p. 216 et 260.

10bis BERNABEO (V). — *I plasmocitomi.* — Copelli, Edit. Bologne, 1935.

11 BORCH. — Les épithéliomas du limbe scléro-cornéen (étude anatomo-pathologique). — *Thèse de Paris*, 1913.

12 BOULAN. — Des sarcomes de la conjonctive, à propos des cas de périthéliomes. — *Clin. opht.* février 1924, p. 61.

13 CANGE et DUBOUCHER. — Sarcome mélanique du limbe et sarcomatose généralisée secondaire. — *Arch. d'oph.*, XLIII, 1926, p. 672.

14 CLUNET et OFFRET. — Tumeurs du limbe scléro-cornéen. — *Bull. de l'Ass. Fse pr. l'étude du cancer*, VII, 1913, page 593.

15 DE LAMMA. — Contrib. al. stud. dei tum. degli annessi e del globo oculare. — *Atti Acad. Fistocritici Siena*, VI, 1932, page 430.

16 DEPLANCHE. — Tumeurs du segment antérieur de l'œil. *Arch. d'opht.* XLIX, 1932, page 726.

17 DUCLOS et MAWAS. — Contr. à l'étude des tumeurs nævi ques de la conjonctive oculaire. — *Bull. S.F.O.*, 13 mai 1924, p. 322.

18 GALLEMAERTS. — in MERIGOT DE TREIGNY.

19 JEBENS (H). — Myeloma of tendon sheath. — *Proceed. Roy. Soc. Med.*, Londres XXV, 1932, p. 1098.

20 KING (E.S.J.). — Concerning the pathology of tumors of tendonsheaths. — *Brit Journ. Surg.*, Bristol, XVIII, 1931, p. 594.

21 KOYANAGI. — Ueber épibulb. carcin. unter d. Bilde eines Hornhautgeschwuers. — *Klin. Monats. f. Augenheilk.*, LXVII, 1921. page 573.

22 LAGRANGE. — *Traité des tumeurs de l'œil*, Paris, Steinheil, 1901, t. I.

23 MASSON (P). — Essai sur les tumeurs nævi ques. — *Bull. de l'Ass. Fse pour l'étude du cancer*, Juillet 1921.

24 MASSON (P). — *Diagnostic des tumeurs*, nævo-carcinomes. — Tome XXVII, Collection Sergent, Paris, Maloine, page 610.

25 MASSON (P). — 2e *Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française*. — Nævo-carcinomes. — Strasbourg, Juillet 1923.

26 MAWAS (J). — *Bull. S.O. Paris*, 10 juillet 1930, et *Discussion Bull. S.F.O.* Paris, 1931, page 43.

27 MAWAS (J). — *Bull. S.F.O.* Février 1938.

28 MAWAS (J.) et VEIL (P.) — Contribution à l'étude des nævi et tumeurs nævi ques des paupières et de la conjonctive. — *Bull. de l'Ass. Fse pour l'étude du cancer*, XIV, 1925, page 81.

29 MENETRIER et MONTHUS. — *Bull. de l'Ass. Fse. pour l'étude du cancer,* VII, Décembre 1913.

30 MERIGOT de TREIGNY (P.). — Néoformation et tumeurs de la conjonctive. — In *Nouveau Traité d'Ophtalmologie,* Paris, Masson, 1939, tome IV.

31 MONTHUS. — Transformation maligne des nævi et des tumeurs nævoïques de la conjonctive oculaire. — *Bull. S.F.O.,* 1924, p. 335.

32 MONTHUS. — Mélanome oculaire (nævo-carcinome du limbe scléro-cornéen). — *Bull. S.O. Paris,* 1924. p. 358.

33 MORAX (V.). — *Pathologie oculaire,* Paris, Doin, 1921, p. 126 et 179.

34 MORAX (V.). — *Cancer de l'appareil visuel,* Paris, Doin, 1926.

35 MORAX (V.). — Nævus pigmentaire du front et du sourcil avec dermoïde conjonctival. — *Ann. d'Oc.* CXXXIX 1917, page 31.

36 MORAX (V.). — Epithélioma palpébro-conjonctival. — *Bull. S.O. Paris,* 12 avril 1904.

37 MORAX (V.). — Xeroderma pigmentosum et tumeur du limbe. — *Bull. S.O., Paris,* 18 octobre 1930.

38 MURA. — Epithélioma épibulbaire. — *Ann. Ophtalm.* LX, 1932, page 260.

39 PANAS. — *Traité des maladies des yeux.* — Paris, Masson, 1894, t. II, page 284.

40 PANAS. — Tumeurs épibulbaires du limbe scléro-cornéen. — *Arch. d'opht.* XII, 1902, p. 1.

41 PANICO. — Cancro primit. della cornea. — *Ann. Ottalm.* LVIII, 1930, page 170.

42 PAPOLCZY. — Beitrag. z. Actiol. d. primaer. Hornhaut carcin. — *Arch. z. Augenheilk,* CV, 1932, p. 537.

43 REDSLOB (E). — Epithélioma papillaire kystique de la conjonctive palpébrale. — *Ann. d'Oc.* CXLI, 1924, page 284.

44 RIFAT. — Sarcome primitif du cul-de-sac conjonctival. Récidive au limbe scléro-cornéen. — *Ann. d'Oc.* CXLIX, 1932, page 308.

45 RIFAT. — Sarcome primitif de la conjonctive. — *Ann. d'Oc. CL.,* 1934, page 765.

46 ROSSI. — Mélano-sarcome du cul-de-sac conjonctival supérieur. — *Bull. d'Ocul.,* avril 1928, p. 306.

46bis ROUSSEL (P.L.). — Contribution à l'étude du plasmocytome de la conjonctive. — *Thèse Alger,* 1939.

47 ROY. — Un cas de sarcome mélanique primitif du limbe scléro-cornéen. — *Ann. d'Oc.* CXLIII, 1926, p. 816.

48 SAEMISCH. — *Handbuch* GRAEFE und SAEMISCH, B. IV.

49 SCHWARTZ. — Article tendons, in *Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratique* de JACCOUD, Paris, Baillière, 1886.

50 VALUDE (E.). — *Bull. S.O. Paris,* Décembre 1931.

51 VEIL (P.). — Les tumeurs nævriques des paupières et de la conjonctive. — *Thèse de Paris,* 1925.

51bis VON BERGER. — Epithélioma de la cornée. — *Bull. Ocul.* 1929, page 2500.

III. — LES TESTS HISTOLOGIQUES EN GENERAL

Toute la bibliographie des Tests histologiques en général est rassemblée dans l'article de

52 MONTPELLIER (J. M.). — Les Tests histologiques, leurs indications pronostiques et thérapeutiques, in *Encyclopédie médico-chirurgicale,* Paris, Masson, 1938, Le Cancer, 3616.

IV. — LES TESTS HISTOLOGIQUES DANS LES CANCERS DE LA CONJONCTIVE

1. — Pronostic

53 BERTRAND (I.) et de NACY (A.). — Recherches sur quelques tests concernant le pronostic histologique des cancers du sein. — *Presse médicale,* 4 juillet 1931, n° 22.

54 COPPEZ (J.-H.). — Epithélioma du limbe scléro-cornéen suivi pendant 18 ans. — *Bull. S.F.O.,* Novembre 1928.

55 COSMETTATOS. — Epithélioma récidivant de la conjonctive bulbaire. — *Ann. d'Oc.* CLVI, 1918, page 32.

56 DE LAPERSONNE et CURTISS. — *Arch. d'Ophtal.* Décembre 1897.

57 DELBET et MENDARO. — *Les cancers du sein.* — Paris, Masson, édit., 1927.

58 FUCHS. — Hornhaut carcinom. — *Klin. Monatsb. f. Augenheilk.,* LVIII. 1916, page 1.

59 FUCHS. — *Lehrbuch der Augenheilkunde.* — Leipzig, 1926.

60 GRYNFELTT. — La membrane basale de certaines glandes et son rôle dans la genèse de leurs tumeurs. — *Sté des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen,* 16 mai 1922.

61 GRYNFELTT. — Trame collagène et fibrillogénèse dans les sarcomes du tissu conjonctif. — *Bull de l'Ass. franç. pour l'étude du cancer,* T. XVIII, 1929, p. 360.

62 GRYNFELTT. — Quelques données fondamentales de l'histophysiologie des cellules cancéreuses. — *Montpellier Méd.,* 15 avril 1933.

63 JULER. — Carc. épibulb. — *Proc. Roy. Soc. Méd.,* XVII, 1924, page 2.

64 LELAIDIER. — De la propagation des tumeurs malignes de la conjonctive et de la paupière dans l'intérieur du globe oculaire. — *Thèse de Bordeaux,* 1921.

65 LOPEZ de ANDRADE. — Epithélioma bilatéral du limbe scléro-cornéen. — *Ann. d'Oc.* CLXXII, 1936, page 897.

66 MAZZI. — *Arch. di Ott.* XLI, p. 260.

67 MENETRIER. — *Le Cancer* (In Traité de Médecine, de Carnot et Lereboullet), Paris, Baillière, Edot., 1927.

68 PERROT (M.). — Etude anatomo-clinique des cancers du sein. Recherches sur le pronostic post-opératoire. — *Thèse de Paris,* 1932.

69 PERROT (M.). en collaboration avec LEROUX (R.). — Classification pronostique des cancers du sein. — *Bull. de l'Ass. Fse pour l'étude du cancer,* XXI, 1932, p. 37.

70 PERROT (M.). en collaboration avec LEROUX (R.). — Etude anatomo-clinique des cancers du sein. Valeur pronostique respective des différents tests histologiques. *Bull. de l'Ass. Fse p. l'étude du cancer,* XXI, 1932, page 318.

71 ROBINEAU et COURSERANT. — in thèse BRONSTEIN.

72 ROUSSY (G.). — *Le Cancer* (In Traité de Médecine de ROGER et WIDAL, fasc. V, 1929.

73 VALUDE (E.). — *Bull. S.O. Paris,* Décembre 1931.

74 VALUDE (E.) et d'AUTREVEAUX (Y). — Nævo-carcinome achrome de la conjonctive bulbaire. — *Ann. d'oc.,* CXLV, 1926, page 202.

75 VEIL (P.). — Etude anatomo-clinique d'un cas de nævo-cancer du limbe scléro-cornéen et de ses métastases. Pronostic et thérapeutique des nævo-carcinomes de la conjonctive bulbaire et du limbe. — *Bull. S.F.O.,* XLI, 1928, page 178.

76 VERHOEFF et LORING. — *Arch. of Opht.* XXXII, 1903, page 97.

77 WECKER (de) et LANDOLT. — *Traité d'Ophtalmologie,* Paris Delahaye, 1880, T. I, page 429.

2. — Thérapeutique

78 BELOT (J.) et AIMARD (J.). — Traitement des nævo-carcinomes, in DELHERM et LAQUERRIERE, (*Electroradiologue*), Paris, Masson, 1938, t. II, page 1257.

79 BELOT (J.) et NAHAN (L.). — Considérations sur les traitements des nævo-carcinomes. — *Bull. de l'Ass. Fse pour l'étude du cancer,* XIV, 1925, page 139.

80 BERGONIE et TRIBONDEAU. — Expériences sur le rat blanc. — *C.R., Sté de Biologie,* LVII, 1904, p. 400, 592, 595 et *Archives d'Electro-médic.,* 1906, p. 779, 823, 874.

81 BIRCH-HIRSCHFELD. — Die Strahlentherapie mal. Tumor. in d. Opht., *Deutsche Medizinische Wochenschrift.,* L. 1924, page 401.

82 BOHN. — Influences du radium sur les animaux en voie de croissance, sur les œufs vierges et fécondés, et sur les premiers stades de développement. — *C.R. Sté Acad. des Sciences,* 27 avril et 4 mai 1903.

83 BORDIER (H.). — *Diathermie et diathermothérapie.* — Paris, Baillière, 1927.

84 BRODERS (A. C.). — Præctical points on the microscopie grading of cancer. — *New-York State M.J.,* XXXII, 1932, p. 667.

85 CHAMPY et HEITZ-BOYER. — *C.R. Soc. de Biologie,* CVII, 1931, page 25.

86 DE NABIAS. — Ce qu'on peut attendre de la curiethérapie dans le traitement des épithéliomas cylindriques. *Bull. de l'Ass. Fr. p. l'ét. du cancer,* 1925, page 499.

87 DE NABIAS. — *Traitement par le radium.* — Chahine, Edit. Paris, 1928.

88 DE NABIAS. — *Comment dépister le cancer* ? Chahine, Edition Paris, 1929.

89 DE NABIAS et FORESTIER (J.). — Note sur le traitement curiethérapique des épithéliomas malpighiens. — *C.R. Soc. Biol.* 1923, t. LXXXVII, page 83.

90 DE NABIAS ET FORESTIER (J.). — De l'index karyocinétique pris comme base dans le traitement curiethérapique des épithéliomas spino-cellulaires de la peau et de la cavité buccale. — *Congrès du cancer,* Strasbourg, 1923, t. II, page 87.

91 DE VRIES. — Traitement des carcinomes par les rayons. *Nederl. Tidsch,* Gen. 11, 1928, page 3904.

92 DOLLFUS (A.), HUDELO (A.) et PAULIN. — Un cas d'altération grave du cristallin et de l'œil par le radium, *Arch. d'Opht.* n. s., III, 1939, page 40.

93 DOMINICI. — Modifications histologiques déterminées par le rayonnement du Radium. — IX[e] Congrès de Médecine de Paris, *Arch. d'Electr. Med.,* XV, 1907, page 835.

94 DOMINICI. — Radiumthérapie et réceptivité des tissus normaux et pathologiques. — *Esculape,* Février 1911.

95 DOMINICI et BARCAT. — Note sur les processus histologiques de la régression des tumeurs malignes sous l'influence des rayons Y du Radium. — *C.R. Sté de Biol.,* 13 juin 1908, LXIV.

96 DOMINICI et RUBENS-DUVAL. — Sur le processus histologique de la destruction des cellules épithéliomateuses par le rayonnement pénétrant du radium. — *Bull. de la Sté méd. des Hôpitaux de Paris,* 23 juillet 1909.

97 DUVERGER et VELTER. — *Thérapeutique chirurgicale ophtalmologique,* Paris, Masson.

98 FROGE (P.). — Recherches sur l'action des rayons X sur l'œil. — *Thèse de Paris,* 1922.

99 GRIER. — Treatment of malignancy of the cysball. — *Radiology,* IV, 1925, page 125.

100 GUNSETT (A.). — Radiothérapie (Roentgent et curiethérapie) in *Traité d'Ophtalmologie,* Paris, Masson, 1939, VII.

101 GUNSETT et MEYER. — La méthode de fractionnement de la dose dans la roentgenthérapie des cancers. — *Gaz. Méd. de Strasbourg,* IX, 1922, page 35.

102 KING (E. F.). — Tumeurs épithéliales de la conjonctive et de la cornée. — *Procéd. Roy. Soc. Med. Londres,* XXX, 1937, page 1273.

103 KNAPP (P.). — A serie of radium injuries to an eye. — *Arch. of. Opht.,* VII, 1932, page 619.

104 LABORDE (S.). — *La curiethérapie des cancers.* — Masson, Paris, 1925.

105 LABORDE (S.). — La radiosensibilité des tissus et ses rapports avec le traitement des cancers. — *Presse Médicale,* 30 juin 1928, n° 52.

106 LAQUERRIERE. — Le courant voltaïque, in DELHERM et LAQUERRIERE. — *Electroradiologie,* Paris, Masson, 1938, t. I, page 59.

107 LOPEZ de ANDRADE. — Epithélioma bilatéral du limbe scléro-cornéen. — *Ann. d'Oc.* CLXXII, 1936, page 897.

108 MAC KAY. — *Journ. Am. Méd. Assoc.*, LXXXI, 1923, p. 1849.

109 MAWAS (J.). — Traitement des cancers mélaniques de l'œil et des annexes par la darsonvalisation diathermique. — *Bull. S.O. Paris*, 1928, page 82.

110 MONTPELLIER (J.M.). — Les tests histologiques, leurs indications pronostiques et thérapeutiques. — In *Encyclopédie médico-chirurgicale.* Paris, Masson, 1938, le Cancer, 3.616.

111 MONTPELLIER (J.M.). — *L'Etat précancéreux. Signification biologique, incidences pratiques.* — Imprimerie La Typo-Litho, Alger, 1941.

112 MONTPELLIER (J.M.) et FABIANI (G.). — De l'importance des données histologiques dans le choix de la thérapeutique anti-cancéreuse. — *L'Algérie Médicale*, Fév. 1931.

113 MORAX (V.). — Epithélioma du limbe, exérèse large. — *Bull. S.O., Paris*, le 19 juin 1926, page 297.

114 PAULIN et DUPUY-DUTEMPS. — Epithéliomas du limbe. Curiethérapie. — *Bull. S.F.O.*, LII, 1939.

115 PERTHES. — Versueche ueber den Einfluss der Roentgenstrahlen und Radiumstrahlen auf die Zellkeilung. — *Deutsche Médic. Woch.*, 1904, page 632 et 668.

116 PETER. — Glaukom nach Roentgenbestrah., *Strahlenter*, XVII, 1924, page 189.

117 REGAUD, COUTARD, MONOD et RICHARD. — Radiothérapie des cancers de la région orbito-palpébrale. Résultats et technique de l'institut du radium de Paris, de 1919 à 1923. — *Ann. d'Oc.* CLXII, 1926, p. 1.

118 REISS (P.). — *L'action biologique des rayons X et Y.* — Paris, Vigot, 1936.

119 REISS (P.). — Agents physiques, in *Traité d'Ophtalmologie*, Paris, Masson, 1939, t. VIII.

120 ROBINSON. — *Arch. d'Ophtalm.* XXIV, 1924, page 564.

121 ROBINSON. — Radium therapy in disease of the eye. — *Arch. of Opht.* 1, 1929, page 583.

122 ROCHON-DUVIGNEAUD. — in TERRIEN et COUSIN.

123 ROHRSCHNEIDER. — Experimentelle Erzeugung von Roentgenstrahlen Kataract. — *Strahlenter*, XXXI, 1929, page 598.

124 ROHRSCHNEIDER. — Schaedigungen d. Sehorgans bei therapeut. Anwendung v. Roentgen und Radiumstrahlen. — *Zentralblatt f. d. ges. Opht.*, XXIII, 1930, p. 291.

125 ROHRSCHNEIDER. — Zur Morphologie d. Roentgenstrahlenkataract. — 49e *Congrès de la Soc. Allem. d'Ophtalm.* Leipzig, 1932.

126 ROUSSY (G.) et LABORDE (S.). — A propos de la radiorésistance des épithéliomas cutanés irradiés antérieurement. — *Bull. de l'Ass. Fr. p. l'étude du cancer,* 1927, t. XVI, p. 180.

127 ROUSSY (G.), LABORDE (S.) et LEROUX (R). — A propos de la durée d'irradiation dans la curiethérapie des cancers malpighiens. — *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du cancer,* 1923, t. XII, page 467.

128 SCHEERER. — Wie entsteht bei Lupuskranken die mit Quarzlicht behandelt wurden, typische Glasblaeser star ? — *Klin. Mon. f. Aug.,* 1926, p. 30.

129 STOCK. — Strahlenbehandlung in der Augenheilkunde. — *Klin. Mon. f. Aug.* LXXVIII, 1928, p. 542.

130 STOCK. — *Handbuch der Roentgenther,* Berlin, v. Krause, 1928, t. III, p. 1.

131 TERRIEN (F.). — *Chirurgie de l'œil et de ses annexes.* — Masson, 1927.

132 TERRIEN (F.) et COUSIN. — Traitement d'une néoplasie du limbe. — *Bull. S.F.O.,* XLIV, 1931, p. 278.

133 TERRIEN (F.) et COUSIN. — L'épithélioma du limbe. — *Arch. d'oph.* XLVIII, 1931, page 623.

134 VON HIPPEL. — *Graefe s Arch. f. Opht.,* XCV, 1918, p. 264.

135 WOELFFLIN. — Eine neue Schutzprothese z. Verhuetung v. Roentgenschlaedig d. Auges. — *Klin. Mon. f. Aug.,* LXXXIX, 1932, page 214.

VU :

Le Président de thèse,

Signé : TOULANT

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Signé : LEBON

VU et permis d'imprimer :

Alger, le 9 Février 1942

Le Recteur,

Signé : G. HARDY

TABLE DES MATIÈRES

Pages

I. — Introduction 17

II. — Anatomie et Histologie de la conjonctive. 23

III. — Anatomie Pathologique des Cancers de la Conjonctive et du Limbe 29

I. — Généralités 31

II. — Classification Anatomo-pathologique

1. — Epithéliomas 35

2. — Sarcomes 37

3. — Mélanomes 38

4. — Autres Tumeurs 40

IV. — Les Tests Histologiques en général 43

I. — Généralités 45

II. — Etude Analytique des Tests 46

1. — Espèce Tumorale 46

2. — Caractères Morphologiques, Physiques et évolutifs 47

III. — Interprétation et Synthèse Anatomo-clinique 51